

Aus der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe-
Innenstadt der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. K. Frieze

Die prognostische Relevanz des Hormonrezeptorstatus beim Mammakarzinom in Abhängigkeit vom Menopausenstatus

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Thomas H.R. Kunkel

aus

Alzenau in Unterfranken

2013

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatlerin	PD Dr. med. Brigitte Rack
Mitberichterstatler	PD Dr. med. Christian Schindlbeck
Mitbetreuung durch die promovierte Mitarbeiterin	Dr. med. Julia Jückstock
Dekan	Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR
Tag der mündlichen Prüfung	11.07.2013

Meinem Vater

1	EINLEITUNG	1
2	EPIDEMIOLOGIE	3
2.1	INZIDENZ UND MORTALITÄT	3
3	GRUNDLAGEN	3
3.1	PROGNOSTISCHE UND PRÄDIKTIVE FAKTOREN DES MAMMAKARZINOMS	3
3.2	ETABLIERTE PROGNOSEFAKTOREN	4
3.3	WEITERE PROGNOSEFAKTOREN	12
3.4	PRIMÄRE PRÄVENTION	12
3.5	SEKUNDÄRE PRÄVENTION (FRÜHERKENNUNG)	14
3.6	SCREENING UND DIAGNOSTIK	14
3.7	PRIMÄRTHERAPIE	17
3.8	ADJUVANTE THERAPIE	20
3.9	NACHSORGE	24
4	KLINISCHES VORGEHEN	26
4.1	DIAGNOSESTELLUNG	26
4.2	OPERATIVE THERAPIE	26
4.3	POSTOPERATIVE THERAPIE	28
4.4	TUMORNACHSORGE	29
5	AUSWERTUNG	30
5.1	STATISTISCHE METHODEN	30
5.2	EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN	31
5.3	CHARAKTERISTIKA DER PATIENTINNEN DES GESAMTKOLLEKTIVS	33

5.4	ZUSAMMENFASSUNG DER VERTEILUNGSTESTS	40
6	ÜBERLEBENSANALYSEN	41
6.2	ÜBERLEBENSANALYSEN NACH TUMORGRÖÖE	44
6.3	ÜBERLEBENSANALYSEN NACH NODALSTATUS	46
6.4	ÜBERLEBENSANALYSEN NACH HISTOLOGISCHEM DIFFERENZIERUNGSGRAD 50	
6.5	ÜBERLEBENSANALYSEN NACH ÖSTROGENREZEPTORSTATUS	53
6.6	ÜBERLEBENSANALYSEN NACH PROGESTERONREZEPTORSTATUS	56
6.7	ÜBERLEBENSANALYSEN NACH HORMONREZEPTORKOMBINATION	59
6.8	MULTIVARIATE ANALYSE DES GESAMTÜBERLEBENS	61
7	DISKUSSION	63
7.1	DIE PROGNOTISCHE BEDEUTUNG DES HORMONREZEPTORSTATUS	63
7.2	DISKUSSION DER ERGEBNISSE VOR DEM HINTERGRUND DER LITERATUR	70
7.3	GRÜNDE FÜR DIE WIDERSPRÜCHLICHKEIT DER DATENLAGE	80
7.4	FAZIT	81
7.5	KLINISCHE RELEVANZ	82
7.6	EINSCHRÄNKUNGEN UND VORTEILE DIESER ARBEIT	83
8	ZUSAMMENFASSUNG	85
9	ANHANG	87
9.1	TNM-KLASSIFIKATION DES MAMMAKARZINOMS	87
9.2	KRITERIEN DES DIFFERENZIERUNGSGRADES NACH ELSTON UND ELLIS	90
9.3	PATHOMORPHOLOGISCHE KLASSIFIKATION DER TUMOREN GEMÄÖ WHO- DEFINITION ⁴³	90

9.4	DATENERHEBUNGSBÖGEN DER MAMMA-DATENBANK	92
10	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	93
11	TABELLENVERZEICHNIS	93
12	LITERATURVERZEICHNIS	94
13	DANKSAGUNG	108
14	LEBENS LAUF	FEHLER! TEXTMARKE NICHT DEFINIERT.

1 EINLEITUNG

Das Mammakarzinom ist die weltweit häufigste maligne Neoplasie der Frau.² Seit über einhundert Jahren ist bekannt, dass Anteile des Mammakarzinoms unter dem Einfluss von Steroidhormonen mit Wachstum reagieren können.³ Vor mehr als dreißig Jahren wurde erstmals beschrieben, dass Östrogeneinfluss das Tumorwachstum modulieren kann.⁴

Neben dem Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus existieren eine Vielzahl anderer Faktoren, die bestimmt werden können und von denen man sich prognostische Informationen zum Verlauf der Erkrankung verspricht. Dazu gehören neben dem Alter u.a. auch der Nodalstatus, die Tumorgroße, das Vorhandensein von Fernmetastasen, sowie der histologische Differenzierungsgrad.

Die größte Bedeutung kommt dem Steroidrezeptorstatus als prädiktiver Marker für das Ansprechen einer Therapie mit dem Östrogenrezeptorantagonisten Tamoxifen zu. Es gilt als erwiesen, dass eine adjuvante Therapie mit Tamoxifen eine langfristige Senkung der Rezidiv- und Sterblichkeitsrate unter den Mammakarzinompatientinnen mit positivem Östrogenrezeptorstatus bewirken kann.^{5,6}

Zwar herrscht in der Literatur Konsens, dass dem Alter sowie dem Menopausenstatus der Patientin bei Erstdiagnose ebenfalls eine prognostische Bedeutung zukommen kann, jedoch ist die Einschätzung über das Wesen dieser Bedeutung sehr widersprüchlich.⁷⁻¹¹

Zur Bestimmung prognostischer Faktoren sollte definitionsgemäß der Verlauf einer Krankheit ohne systemische Therapie analysiert werden. Zwar führte die verbreitete Anwendung der Antihormontherapie mit Tamoxifen zur grundsätzlich erfreulichen Reduktion der Anzahl an Patientinnen, die zur Bestimmung der prognostischen Relevanz untersucht werden konnten, jedoch fand in der Literatur nun im Lauf der Zeit eine Verwässerung der Begrifflichkeiten „prognostische“ und „prädiktive“ Relevanz statt, da teilweise auch systemisch therapierte Patientinnen in die Berechnungen zur prognostischen Relevanz eingeschlossen werden.¹²⁻¹⁴

Es sind insgesamt wenige Untersuchungen verfügbar, die Patientenkollektive über 500 Patientinnen über einen Zeitraum von mehr als zehn Jahren nachbeobachtet haben, zumal nicht therapienaive Patientinnen, da seit etwa zwanzig Jahren quasi alle Frauen mit positivem Östrogenrezeptorstatus (in dieser Arbeit verwendete Abkürzung: ER-positiv) und teilweise auch negativen Östrogenrezeptorstatus (ER-negativ) adjuvant mit Tamoxifen behandelt wurden.

In den vorhandenen Publikationen zur prognostischen Relevanz des Steroidrezeptorstatus wird zudem als Zielgröße meist das *Overall-* und *Breast Cancer Specific Survival* (Gesamt- und brustkrebspezifisches Überleben), nur teilweise jedoch die *Time to Recurrence* (das rezidivfreie Überleben) untersucht. In der folgenden Arbeit soll der Einfluss des Steroidrezeptorstatus in Abhängigkeit vom Menopausenstatus auf das *Overall Survival* sowie die *Time to Recurrence* untersucht werden.

Vor diesem Hintergrund stehen trotz der breiten Aufmerksamkeit, die der Hormonrezeptorstatus des Mammakarzinoms in den Debatten der vergangenen Jahre erhalten hat, nun weiterhin offene Fragen im Raum. Wir wissen heute, dass die positive prädiktive Bedeutung des Östrogenrezeptorstatus nach einiger Zeit nachlassen kann, die Datenlage zur prognostischen Bedeutung ist jedoch nicht einheitlich. Wenn der Östrogenrezeptorstatus im Lauf der Zeit an prognostischer Relevanz verliert und wir Hinweise dafür finden, dass der quasi „natürliche“ Krankheitsverlauf jenseits von fünf, zehn oder mehr Jahren Nachbeobachtung in Abhängigkeit vom Menopausenstatus unterschiedlich abläuft, kann unsere Arbeit helfen, die bestehenden Empfehlungen für die Nachsorge einer der Patientinnen weiter zu differenzieren.

Diese Arbeit soll nun versuchen, einen Beitrag zur Untersuchung zu leisten, inwiefern dem Steroidrezeptorstatus in der Prä- und Postmenopause eine unterschiedliche prognostische Bedeutung zukommen könnte und falls ja, wie dieser prognostische Wert vor dem Hintergrund des aktuellen Wissensstandes einzuordnen ist.

2 EPIDEMIOLOGIE

2.1 Inzidenz und Mortalität

Mit über einer Million Neuerkrankungen pro Jahr weltweit ist das Mammakarzinom der häufigste bösartige Tumor der Frau.¹⁵ Etwa 55 000 bis 60 000 Frauen erkranken jährlich in Deutschland an dieser Tumorentität.^{2;16;17} Brustkrebs hält damit einen Anteil von 24% bei den jährlichen Krebsneuerkrankungen der Frauen in Deutschland. Etwa jede zehnte Frau in Deutschland sieht sich im Laufe ihres Lebens mit der Diagnose „Brustkrebs“ konfrontiert.¹⁸ Nach wie vor basieren allerdings die meisten epidemiologischen Daten zum Mammakarzinom in der Bundesrepublik Deutschland auf Schätzungen und Hochrechnungen lokaler Tumorregister, da ein nationales Tumorregister sich derzeit erst im Aufbau befindet.

Das Erkrankungsrisiko steigt zwar mit zunehmendem Alter, dennoch sind heute 30% der betroffenen Frauen bei Diagnosestellung jünger als 40 Jahre.¹⁹ Ein Grund hierfür könnte in der durch Verbesserung der Screening-Methoden frühzeitigeren Erkennung auch kleinerer Tumore liegen.

Bis zum Ende der 1980er Jahre stieg die Brustkrebsinzidenz in Deutschland deutlich an. Sie geht seit Mitte der 1990er Jahre merklich zurück. Die Mortalitätsrate ist ebenfalls seit Mitte der 1990er Jahre rückläufig und betrug im Jahr 2004 26,8 pro 100 000 Patientinnen.^{16;18}

3 GRUNDLAGEN

3.1 Prognostische und prädiktive Faktoren des Mammakarzinoms

Die Bestimmung und Bewertung prognostischer Faktoren kann mehreren Zielen dienen. Einerseits der Einschätzung des weiteren Verlaufs der Erkrankung unter Berücksichtigung des lokoregionären und generalisierten Rezidivrisikos und der Überlebenswahrscheinlichkeit der jeweiligen Patientin.

Die Untersuchung prädiktiver Faktoren ermöglicht andererseits prognostische Einschätzungen des individuellen Ansprechens auf unterschiedliche Therapieregime.

Diesen Faktoren können drei verschiedenen Kategorien zugeordnet werden:

Von der Grunderkrankung unabhängige Charakteristika der Patientinnen (z.B. Alter, Menopausenstatus, SES), Tumorcharakteristika (z.B. Größe, histologischer Typ, Lymphknotenbefall oder Fernmetastasen) und darüber hinaus Eigenschaften des Tumorgewebes (z.B. Hormonrezeptorstatus, Differenzierung). Jeder dieser Parameter kann sowohl

von rein prognostischer, rein prädiktiver, als auch von doppelter Bedeutung sein.

3.2 Etablierte Prognosefaktoren

Das *College of American Pathologists Consensus Statement* von 1999 ordnet prognostische und prädiktive Faktoren nach dem Grad ihrer publizierten Evidenz verschiedenen Kategorien zu.

Faktoren der Kategorie 1 (*Level of Evidence 1*) werden als prognostisch wichtig und sinnvoll für die klinische Anwendung erachtet. Zur Kategorie 1 gehören die Tumorgröße, der Nodalstatus, das histologische Grading, der histologische Tumortyp, der Mitoseindex sowie der Hormonrezeptorstatus. Faktoren der Kategorie 2 sind biologisch und klinisch umfassend untersucht, allerdings fehlt zu ihrer allgemeinen Empfehlung die Validierung in statistisch stichfesten Studien. In diese Kategorie fallen Faktoren wie der HER-2/neu (c-erbB-2)-Status, Proliferationsmarker, Gefäß- und Lymphgefäßbefall und Mutationen des Zellzyklusmodulators p53. Unter Kategorie 3 fallen schließlich all jene Faktoren, deren prognostischer oder prädiktiver Wert nicht sicher beschrieben ist (*Epidermal Growth Factor Receptor*, DNA-Veränderungen).²⁰

In den Leitlinien der AWMF („Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften e.V.“) wird zur Abschätzung der Prognose die Bestimmung folgender Faktoren empfohlen: Tumorgröße, axillärer Lymphknotenbefall, Fernmetastasierung, sowie der operativ erreichte Sicherheitsabstand zum gesunden Gewebe, der histologische Typ, das Grading und der Hormonrezeptorstatus.

Als prädiktive Faktoren nennt die S3-Leitlinie der AWMF für die Vorhersage eines positiven Therapieeffekts den Hormonrezeptorstatus für den Nutzen einer endokrinen Therapie, den HER-2/neu-Status für eine Behandlung mit Trastuzumab, sowie den Menopausenstatus als prädiktiven Faktor für den Erfolg versprechenden Einsatz von GnRH-Analoga.

3.2.1 Tumorgröße

Die Ausdehnung des Tumors zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ist ein aussagekräftiger Faktor für die Prognose der Patientin. Je größer der Tumor, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit eines gleichzeitigen Befalls der axillären Lymphknoten, des Risikos für ein Rezidiv und für das Auftreten von Fernmetastasen.²¹⁻²³

Lymphknotenmetastasen treten nur bei 10 bis 25% der Patientinnen mit Tumoren unter zehn Millimeter Durchmesser auf.²⁴⁻²⁶ Über 90% der nodalnegativen Patientinnen mit Tumoren

unter zehn Millimetern sind auch nach zehn Jahren noch rezidivfrei, 87% auch nach 20 Jahren noch.^{25;27-29}

Die Tumorgöße und die Zahl der befallenen Lymphknoten sind voneinander unabhängige, aber additive Prognosefaktoren. Das heißt, mit zunehmender Tumorgöße sinkt die Überlebensrate unabhängig vom Lymphknotenstatus. Vergrößert sich die Anzahl der befallenen Lymphknoten, so sinkt die Überlebensrate unabhängig von der Tumorgöße.²⁴ Bei Karzinomen bis zu zwei Zentimeter Größe kann der prognostische Einfluss der Tumorgöße die Bedeutung des Hormonrezeptorstatus übertreffen.³⁰

3.2.2 Lymphknotenstatus

Für das rezidivfreie Intervall gilt der axilläre Lymphknotenstatus als aussagekräftigster prognostischer Faktor. Es besteht ein direkter Zusammenhang zwischen der Anzahl der befallenen Lymphknoten, der Rezidiv- und Metastasenhäufigkeit sowie dem Gesamtüberleben.^{24;31-35}

Das Mammakarzinom metastasiert nicht allein lymphogen, aber der Lymphknotenstatus kann als Indikator für die Neigung zur Metastasierung des Tumors dienen.²⁴ Die axillären Lymphknoten erhalten 85% des Lymphabflusses aus allen vier Quadranten der Brust. Je größer der Primärtumor, desto eher sind auch die axillären Lymphknoten befallen.³⁶

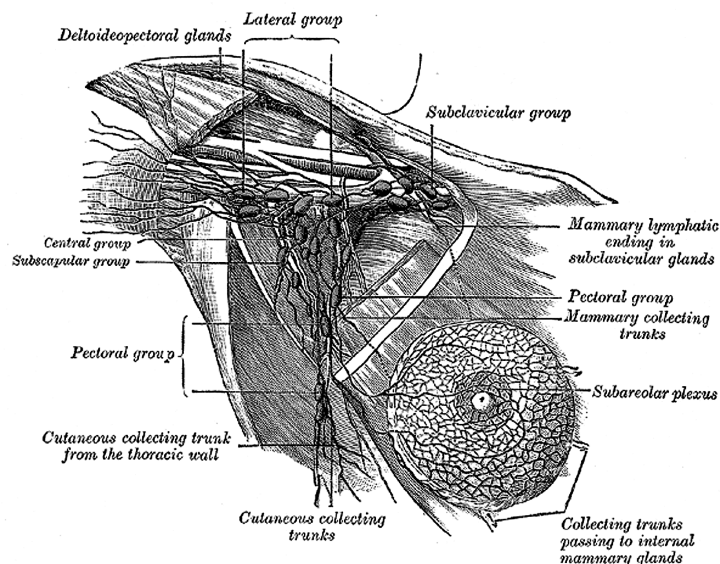


Abbildung 3-1: Lymphabflusswege der Brust nach Henry Gray ¹

In der Untersuchung von Silverstein et al von 2001 erhöht sich das Risiko der Lymphknotenmetastasierung zusehends mit der Tumorgöße: 5% im Stadium T1a, 16% im

Stadium T1b, 28% im Stadium T1c, 47% im Stadium T2, 68% bei T3-Tumoren und 86% bei Tumoren im Stadium T4.³⁷

3.2.3 Grading

Nach Bloom und Richardson lassen sich epitheliale Neoplasien in drei Differenzierungsstadien einteilen: Gut, mäßig und undifferenziert.³⁸

Durch Elston und Ellis wurde die Graduierung nach Bloom und Richardson durch Kategorisierung der Kriterien Tubulusbildung, Kernpleomorphie und Mitoserate modifiziert, um sie besser reproduzierbar zu machen.^{39;40} Die Einteilung anhand dieser Kriterien ist im Anhang auf Seite 90 dargestellt.

Der Vorteil dieser Einteilung ist nun, dass die Graduierung leicht reproduzier- bzw. standardisierbar ist und von einem Patientenkollektiv Subgruppen abspaltet, die ein höheres oder niedrigeres Risiko bezüglich der Mortalität haben.⁴¹

Diese Art der Graduierung bietet darüber hinaus auch eine klinische Entscheidungshilfe als prädiktiver Faktor für das Ansprechen einer neoadjuvanten Chemotherapie. Es konnte aufgezeigt werden, dass Tumore des Differenzierungsgrades G3 besser auf eine neoadjuvante Chemotherapie ansprechen, als Tumore der Differenzierung G1.⁴²

3.2.4 Histologischer Tumortyp

Grundsätzlich können alle Neoplasien des Epithelgewebes der Brust in zwei histologische Gruppen eingeteilt werden: In-situ-Karzinome, die nicht invasiv sind und die Basalmembran nicht überschreiten und invasive Karzinome, die in das umgebende Gewebe infiltrieren und potentiell Metastasen streuen können. In beiden Gruppen gibt es wiederum Differenzierungen zwischen verschiedenen Subtypen. Dem histologischen Subtyp kommt sowohl unter den invasiven Neoplasien als auch bei den In-situ-Karzinomen eine prognostische Bedeutung zu.

Die pathomorphologische Klassifikation der Tumoren erfolgt gemäß der WHO-Definition und der von Bässler vorgeschlagenen Einteilung (siehe Anhang auf Seite 90).⁴³

3.2.5 Hormonrezeptorstatus

3.2.5.1 Historische Entwicklung / Entdeckung

Dass Anteile des Mammakarzinoms auf die Einwirkung von Steroidhormonen mit vermehrtem Wachstum reagieren können, wurde erstmals 1896 von Beatson, einem Chirurgen aus Glasgow beschrieben.³ Es sollte weitere 60 Jahre dauern, bis ein östrogenbindendes

Protein, der Östrogenrezeptor, gefunden wurde.⁴⁴

Anfang der siebziger Jahre des vergangenen Jahrhunderts konnte anhand der klinischen Verläufe bei Patientinnen nach Adrenektomie und dem experimentellen Nachweis der spezifischen Östradiolbindung in Tumorgewebsschnitten gezeigt werden, dass Östrogen das Tumorstadium beeinflussen kann.⁴ Nach weiteren vier Jahren wurde 1975 der Progesteronrezeptor in Mammakarzinomzellen beschrieben.⁴⁵ Der Östrogenrezeptorstatus und kurz darauf auch der Progesteronrezeptorstatus wurden so zu den ersten klinisch relevanten Biomarkern beim Mammakarzinom.

1986 gelang es zum ersten Mal, den Östrogenrezeptor künstlich herzustellen.⁴⁶⁻⁴⁸ 1996 konnte gezeigt werden, dass es zwei verschiedene Typen von Östrogenrezeptoren gibt – heute bekannt als Östrogenrezeptor alpha (α) und beta (β). Diese beiden Östrogenrezeptortypen finden sich im Körper auf mehreren Gewebsstrukturen. Je nach Organ wird einer der beiden Subtypen vorrangig oder beide gleichermaßen exprimiert. Der Alpha-Subtyp konnte beispielsweise im Uterus, dem Stroma der Prostata, den Thekaluteinzellen des Ovars, den Leydig-Zellen im Hoden, im Nebenhoden, Knochen, sowie in diversen Gehirnnarealen, der Leber und weißen Fettzellen nachgewiesen werden. Der Beta-Subtyp konnte beispielsweise im Kolon, in den Granulosazellen des Ovars, dem Knochenmark, der Speicheldrüse, Gefäßendothel und bestimmten Regionen des Gehirns nachgewiesen werden.⁴⁹ Bezüglich der Brust zeigte sich Östrogenrezeptor beta sowohl in duktalem, als auch in lobulärem Epithelzellen sowie dem Stroma exprimiert. Östrogenrezeptor alpha hingegen wurde lediglich in den duktalem und lobulärem Epithelzellen der Brust, nicht jedoch im Stroma nachgewiesen.⁵⁰

3.2.5.2 Rezeptorphysiologie

Beide Subtypen des Östrogenrezeptors sind sogenannte ligandenabhängige nukleäre Transkriptionsfaktoren. Sie besitzen die Fähigkeit, Östrogen mit sehr hoher Affinität und Spezifität zu binden. Der Beta-Subtyp ist mit 530 Aminosäuren etwas kürzer als der Alpha-Subtyp mit 595 Aminosäuren. Beiden nukleotidischen Rezeptorsubtypen gemein ist das Vorhandensein funktioneller Domänen, genannt AF-1 bzw. AF-2, die jeweils eine DNA-bindende Domäne sowie eine hormonbindende Domäne enthalten. Hierbei zeigt sich zwischen den DNA-bindenden Domänen mit 95% eine höhere Homologie zwischen den beiden Subtypen, als in den hormonbindenden Domänen, wo die strukturelle Homologie beider Typen mit nur 53% angegeben wird. Eine Liganden-Akzeptor-Interaktion kann zweierlei Effekte nach sich ziehen. Einerseits eine genetische Modulation im Nukleus der

Zielzelle, andererseits auch eine Sofortreaktion im Zytosol.

Die genetische Modulation wird über die Bindung von Transkriptionsfaktoren an den Zielregionen der DNA erreicht, induziert durch die Rezeptordimerisierung und die daraus folgende Konformationsänderung, die eine Signaltransduktion in den Zellkern veranlasst. Dieser Vorgang kann je nach Zelle und Gewebeart eine Stimulation von Genexpression sowie eine Proliferation der Zielzellen bewirken.⁵¹

Daneben wird für die Östrogenrezeptorwirkung auch ein zweiter Weg mit schnellerem Effekt beschrieben, der auf der Annahme basiert, dass ER-alpha neben dem Zellkern auch in der Zellmembran exprimiert wird und dort unter Östrogeneinfluss Proteinkomplexe bildet, die wiederum durch Aktivierung der Signaltransduktion über die MAP-Kinase und den AKT-Pathway die Zellproliferation induzieren können.^{52,53}

Die über die Steroidrezeptoren induzierte Proliferation der Zielzelle ist ein physiologischer Vorgang, der nur unter bestimmten Bedingungen kanzerogen abläuft.

Die Einflussfaktoren der malignen Zellproliferation beim Mammakarzinom sind bis heute nur teilweise geklärt. Ein als gesichert angenommener Faktor ist eine Mutation im Gen für das Phosphoprotein p53, das eine Schlüsselrolle in der Modulation des Zellzyklus, der Apoptoseinduktion und in der Reparatur mutierter DNA einnimmt.⁵⁴

3.2.5.3 Prognostische Bedeutung des Hormonrezeptorstatus

Die prognostische Bedeutung des Hormonrezeptorstatus ist insofern schwierig zu ermitteln, als dass zur Bestimmung des prognostischen Wertes nur Patientinnen ohne adjuvante Therapie betrachtet werden dürfen. Dementsprechend rar sind aktuelle Studien zu dieser Fragestellung.

Nach Daten aus den 1980er Jahren weisen Frauen mit ER-positiven Tumoren eine 5-Jahres *Disease Free Survival Rate* von 74% und eine Gesamtüberlebensrate von 92% auf, wohingegen die Frauen mit ER-negativen Tumoren eine 5-Jahres *Disease Free Survival*- sowie Gesamtüberlebensrate von 66% beziehungsweise 82% hatten. Frauen mit positivem Östrogenrezeptorstatus, die keine postoperative systemische Therapie erhielten, zeigten eine fünf bis zehn Prozent geringere Wahrscheinlichkeit innerhalb von fünf Jahren ein Rezidiv zu entwickeln, verglichen mit ER-negativen Frauen ohne adjuvante Therapie.^{9,55-58}

Die schlechtere Prognose in Bezug auf Rezidiventwicklung und Tod für ER-negative Patientinnen relativiert sich im Verlauf der Nachbeobachtung, beziehungsweise verschwindet schließlich nach einigen Jahren.^{55,59-61}

Andere prognostische Faktoren können mit einem positiven Östrogenrezeptorstatus vergesellschaftet sein wie etwa der Differenzierungsgrad.^{62;63} sowie Mutationen, Amplifikation oder Unterdrückung für die Tumorgenese relevanter Gene, wie p53^{64;65} und HER2-neu.⁶⁶⁻⁶⁸

Sowohl Grann et al als auch Dunnwald et al konnten in ihren großen Kohortenstudien zeigen, dass Frauen mit homogen positivem Steroidrezeptorstatus (ER+/PR+) in allen angewandten Alterstratifikationen einen Vorteil bezüglich des Überlebens haben, wobei sich dieser Effekt in der Altersklasse unter 50 Jahren besonders ausgeprägt zeigte.^{8;9}

Auch in Hinblick auf das Metastasierungsverhalten weisen Östrogenrezeptor-negative Tumoren eine schlechtere Prognose auf, da sie tendenziell ungünstigere Absiedlungsorte aufweisen, wie Leber und Gehirn, was mit einer schlechteren Überlebenswahrscheinlichkeit assoziiert ist.⁶⁹

Auf dieses Thema wird später noch näher eingegangen werden (siehe Absatz 7.1 auf Seite 63).

3.2.5.4 Prädiktive Bedeutung des Hormonrezeptorstatus

Eine Studie an 37 000 Frauen konnte aufzeigen, dass eine adjuvante Tamoxifentherapie zu einer Reduzierung des Rezidivrisikos sowie der Mortalität von 47% beziehungsweise 26% bei den Frauen mit ER+ Tumoren führte. Das geringere Rezidivrisiko wurde hauptsächlich in den ersten fünf Jahren beobachtet. Der Vorteil der rezeptorpositiven Frauen zeigte sich unabhängig vom Alter, Menopausenstatus, der Tamoxifendosis sowie ob die Frauen zusätzlich eine Chemotherapie bekamen oder nicht. Frauen mit negativem Rezeptorstatus profitierten nicht von einer adjuvanten Tamoxifenbehandlung. Eine Übersichtsarbeit der *Early Breast Cancer Trialists Collaboration Group* (EBCTCG) beschreibt eine langfristige (über 15 Jahre) Reduktion der Wahrscheinlichkeit eines Rezidives um 40% sowie der Sterblichkeit um 31% bei adjuvanter Tamoxifentherapie.^{5;6}

Die Angaben zur prädiktiven Bedeutung des Progesteronrezeptorstatus sind widersprüchlich. Einerseits kommt die o.g. Metaanalyse der EBCTCG zu dem Ergebnis, dass der Progesteronrezeptor bei Patientinnen mit positivem Östrogenrezeptorstatus keine prädiktive Relevanz für die Therapie mit Tamoxifen besitzt, andererseits dokumentierten Bardou et al bereits 2003 eine signifikante Aussagekraft des Progesteronrezeptorstatus für das Ansprechen einer Antihormontherapie, im Sinne einer Reduktion der Rezidivrate sowie besserem Gesamtüberleben.^{55;70}

Wu et al kommen nach Altersstratifizierungen zu der Schlussfolgerung, dass ein negativer Progesteronrezeptorstatus bei positivem Östrogenrezeptorstatus ein negativer prädiktiver Wert für eine Tamoxifentherapie vor allem bei Patientinnen im Alter über 65 Jahren zukommt.⁷¹

3.2.6 Die St. Gallen Risikoklassifikation – Therapiealgorithmus etablierter Risikofaktoren

In der aktuellen Literatur wird häufig auf die im europäischen Raum verbreitete Risikoklassifizierung nach dem *St.Gallen Consensus Panel* 2007 bzw. 2011 Bezug genommen. Diese Einteilung differenziert Patientengruppen mit niedrigem oder erhöhtem Rezidivrisiko anhand etablierter Prognosefaktorkonstellationen. Sie formuliert somit einen Algorithmus aus Prognosefaktoren, um für die (kleineren) Randkollektive ein differenziertes Therapieschema empfehlen zu können. Dabei stellt seit 2005 nicht mehr die Einteilung der Patientinnen nach Menopausenstatus in Risikoklassen die Grundlage des St.Gallen Schemas dar, sondern die Einteilung orientiert sich am Ansprechen der Tumore auf endokrine Therapien. Insofern haben sich die Größen der Risikogruppen nach St.Gallen ab 2005 gravierend verändert.⁷²⁻⁷⁵

Die Risikoklassifikation von 2005 teilte die Patientinnen in drei Gruppen (Low-, Intermediate- und High-Risk) ein. Low-Risk Patientinnen waren durch Tumoren des Stadiums pT1 definiert, die entweder im Stadium pT1c (1-2 cm) eine G1-Differenzierung aufweisen oder im Stadium pT1a/b ein schlecht differenziertes (G3) Karzinom haben, sowie darüber hinaus alle folgenden Kriterien aufweisen: Über 35 Jahre alt, negativer Nodalstatus, Steroidhormonrezeptor positiv, Her-2/neu negativ und keine Gefäßinvasion des Tumors.

High-Risk Patientinnen sind Frauen, bei denen mindestens eines der folgenden Kriterien zutrifft:

Vier oder mehr befallene Lymphknoten, Nodalbefall bei gleichzeitiger Gefäßinvasion, Nodalbefall bei HER-2/neu Überexpression, Alter unter 35 oder negativer Hormonrezeptorstatus.

Alle der eben nicht genannten Konstellationen definieren quasi im Ausschlussverfahren die größte Gruppe der Intermediate-Risk-Patientinnen.

Im Jahr 2007 wurden die Risikogruppen neu eingeteilt. Die Niedrigrisikogruppe wurde auf Basis eines negativen Nodalstatus (pN0) definiert, insofern die folgenden Kriterien erfüllt waren: Tumor kleiner als zwei Zentimeter, hohe Differenzierung (G1), keine Gefäßinvasion, ER+/PR+, keine Her-2/neu Überexpression, Alter bei Erstdiagnose mindestens 35 Jahre.

Im Jahr 2011 wurden die Prognosefaktoren in der Klassifikation erneut modifiziert und der Hormonrezeptorstatus mit dem Her2-neu- sowie dem Ki-67-Status (ebenfalls ein mittels Antikörper nachweisbarer Proliferationsmarker) verknüpft und entsprechend in "Luminal A-" und "Luminal B-tumours" differenziert.⁷⁶

Darüber hinaus sind in der molekularen Klassifikation zwei weitere Subtypen definiert, Her2-neu Tumore und Basal-like-Tumore. Einen Überblick bietet die folgende Tabelle, entnommen und modifiziert aus Schnitt et al: *Classification and prognosis of invasive breast cancer - from morphology to molecular taxonomy*.⁷⁷

Tabelle 3-1: Molekulare Subtypen des Mammakarzinoms nach Profil der Genexpression

	Molekulare Subtypen		
	Luminal	Her-2	Basal
Muster der Genexpression	Hohe Expression von Hormonrezeptoren und assoziierten Genen (Luminal-A stärker als Luminal- B)	Hohe Expression von Her-2 und anderen Genen Niedrige Expression von Östrogenrezeptor- und assoziierten Genen	Hohe Expression von basalen epithelialen Genen und basalen Zytokeratins Niedrige Expression von Östrogenrezeptoren und assoziierten Genen sowie niedrige Expression von Her-2
Klinische Charakteristika	Etwa 70% der invasiven Karzinome sind ER/PR positiv. Luminal B Tumore weisen ein höheres Grading (also schlechtere Differenzierung) auf als Luminal A Tumore. Einige, insbesondere Luminal B Tumore überexprimieren Her-2	Etwa 15% der invasiven Karzinome sind ER-/PR-negativ und eher schlecht differenziert und nodalpositiv	Etwa 15% der invasiven Karzinome, davon die meisten ER-/PR-/HER-2-negativ (" <i>triple negative</i> ") BRCA1-Fehlfunktion, häufiger unter afro-amerikanischen Frauen
Ansprechen auf Therapien und Prognose	Ansprechen auf endokrine Therapie, wobei das Ansprechen auf Tamoxifen und Aromataseinhibitoren bei Luminal-A und -B Tumoren unterschiedlich sein kann. Ansprechen auf Chemotherapie ist unterschiedlich, bei Luminal-B besser als bei Luminal-A-Tumoren. Die Prognose ist besser für Luminal-A als für Luminal-B-Tumore	Ansprechen auf Trastuzumab (Herceptin) Ansprechen auf Anthrazyclin-basierte Chemotherapeutika Insgesamt schlechte Prognose	Keinerlei Ansprechen auf Hormon- oder Herceptin-Therapie. Offenbar sensibel für Platin-basierte Chemotherapeutika und Inhibitoren des Enzyms PARP (poly-ADP-Ribose-Polymerase) Insgesamt ungünstige Prognose jedoch nicht einheitlich schlecht

3.3 Weitere Prognosefaktoren

3.3.1 HER-2/neu

In den vergangenen Jahren hat sich die Bestimmung der Expression des Oberflächenrezeptorproteins HER-2/neu (syn. CERB, ERB-B2) als Marker für ein aggressiveres Tumorwachstum durchgesetzt und wird inzwischen auch von der AWMF in den Leitlinien von 2008 zur adjuvanten Therapie empfohlen.⁷⁸

Eine Überexpression des HER-2/neu Rezeptors kann bei bis zu einem Drittel der Mammakarzinome nachgewiesen werden (20-34%).^{79;80} Ein positiver HER-2/neu Status ist einerseits als Prognosefaktor assoziiert mit einem aggressiveren Tumorwachstum, andererseits aber ein sehr starker, positiver prädiktiver Faktor für das Ansprechen einer adjuvanten Therapie mit dem monoklonalen Antikörper Trastuzumab (Herceptin®). Die Leitlinie der AWMF zitiert unter Therapie mit Trastuzumab eine Reduktion der Rezidivrate innerhalb der ersten zwei Jahre auf 45 bis 50%.^{78;79} Eine der wichtigsten Nebenwirkungen, die es unter der in der Regel für ein Jahr empfohlenen Trastuzumab-Therapie abzuwägen gilt ist die Kardiotoxizität des Präparates.

3.3.2 Phosphoprotein 53 (p53)

Das Verständnis der Rolle des Phosphoproteins 53 hat sich in den vergangenen Jahren gewandelt. Ursprünglich als „Wächter des Genoms“ bezeichnet, wird p53 nun in einer Schlüsselrolle in der Modulation, Induktion und Signaltransduktion für verschiedene Prozesse, die an der Kanzerogenese beteiligt sind, betrachtet.⁵⁴

Eine Mutation im p53-Gen findet sich in erhöhter Zahl bei den meisten Krebsarten, dennoch resultiert nur geringer klinischer Nutzen aus diesen Erkenntnissen.

Das Expertenpanel der *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) sieht von einer Empfehlung zur routinemäßigen Bestimmung des p53-Genstatus bei Mammakarzinompatientinnen ab.⁸¹

3.4 Primäre Prävention

Schätzungen des *Harvard Report on Cancer Prevention* zufolge sind 50% aller Krebserkrankungen vermeidbar.⁸² Auch für die Prävention des Mammakarzinoms gibt es einige Einflussfaktoren, die hier kurz Erwähnung finden sollen.

Tabakrauchen erhöht zwar das Gesamtrisiko für die meisten Krebsarten, der Einfluss des

Tabakkonsums bei der Entstehung von Brustkrebs ist nach wie vor unklar.⁸³⁻⁸⁷

Eine Verminderung des Risikos für Brustkrebs fand man durch die vermehrte Einnahme von Folat, einer Folsäurevorstufe, besonders bei Individuen mit erhöhtem Alkoholkonsum. Es ist bekannt, dass erhöhter Alkoholkonsum einerseits mit der Verfügbarkeit von Folat im Körper zusammenhängt, sowie das Risiko für Brustkrebs erhöht. Erhöhtes Brustkrebsrisiko wegen erhöhtem Alkoholkonsums trat vor allem bei Frauen mit niedriger Folatzufuhr auf. Gleichzeitig deuteten erhöhte Folat Spiegel im Plasma auf einen protektiven Effekt, gerade bei Frauen, die durchschnittlich mehr als 15 Gramm Alkohol täglich konsumierten, hin.⁸⁸⁻⁹⁰ Dennoch: Trotz positiver Effekte auf das kardiovaskuläre System erhöht auch mäßiger Alkoholkonsum das Brustkrebsrisiko.⁹¹ Die Mortalität liegt um etwa 30% höher bei Frauen, die täglich Alkohol konsumieren.⁹²

Einen positiven Effekt auf die Brustkrebsprävention aller Altersklassen kann körperliche Bewegung haben. Übergewichtige und adipöse Frauen haben ein erhöhtes Risiko, vor allem nach der Menopause, an Brustkrebs zu erkranken.⁹³ Über alle Gewichtsklassen hinweg scheint körperliche Aktivität einen protektiven Effekt zu besitzen, der über die Gewichtsreduzierung allein hinausgeht. Adipositas und Bewegungsmangel sind starke, unabhängige Einflussfaktoren für die brustkrebspezifische Sterblichkeit.⁹⁴⁻⁹⁶

Chlebowski et al. haben in einer randomisierten prospektive Studie untersucht, inwiefern eine angepasste Ernährung im Sinne einer diätetischen Senkung der Kalorienzufuhr durch Minderung des Fettanteils in der Ernährung Einfluss auf das rezidivfreie, das Gesamt- sowie das krankheitsfreie Überleben der Brustkrebspatientinnen hat. Darin zeigte sich, dass gerade Frauen mit negativem Östrogenrezeptorstatus von einer Diät im Hinblick auf das rezidivfreie Überleben profitieren (Kontrollgruppe versus Diätgruppe bei Rezeptorstatus ER+: HR 0,85; p=0,277 | Rezeptorstatus ER-: HR 0,58; p=0,018), obwohl die Annahme schlüssig erscheint, dass eine Abnahme der Östrogen produzierenden Fettzellen einen Nutzen für Frauen mit positivem Östrogenrezeptorstatus bringen könnte.⁹⁷

In der 2007 publizierten *Women's Healthy Eating and Living* (WHEL)-Studie mit 3088 Probandinnen konnte während der über siebenjährigen Nachbeobachtung kein positiver Effekt einer gemüse-, obst- und ballaststoffreichen Ernährung auf die Rezidivhäufigkeit oder Mortalitätsrate der Patientinnen nachgewiesen werden.⁹⁸

In Tierversuchen zeigte sich, dass eine vermehrte Vitamin-D-Einnahme einen protektiven Effekt gegen die Entstehung von Brustkrebs haben könnte, allerdings wurde diese Annahme durch eine große epidemiologische Studie nicht zweifelsfrei bestätigt.^{99;100}

Eine Tendenz zum protektiven Effekt für das Mammakarzinom wurde für Patientinnen beschrieben, die über einen längeren Zeitraum Aspirin in Dosen von >325 mg täglich einnahmen.¹⁰¹ Eine mögliche Erklärung hierfür könnte die irreversible COX-2-Hemmung sein, die zu einer verminderten Prostaglandinsynthese und damit zu einer Hemmung des Tumorwachstums führen kann. Aspirindosen von weniger als 100 mg täglich über zehn Jahre hinweg konnte kein Einfluss auf die Brustkrebsinzidenz nachgewiesen werden.¹⁰²

Der Östrogenrezeptorantagonist Tamoxifen ist in den USA sowohl für die primäre als auch die sekundäre Brustkrebsprävention zugelassen.¹⁰³ Eine Chemoprävention im Sinne einer prophylaktischen Medikamentengabe kann bei Patientinnen der Hochrisikogruppe sinnvoll sein, jedoch muss hier individuell der potentielle Nutzen gegen die zum Teil erheblichen Nebenwirkungen abgewogen werden.

Eine doppelt verblindete, randomisierte Studie mit 13 388 Frauen, die ein erhöhtes Brustkrebsrisiko aufwiesen, konnte zeigen, dass Tamoxifen etwa 50% des relativen Risikos an Brustkrebs zu erkranken senken konnte. Allerdings konnte das Risiko nur für die Entstehung Östrogenrezeptor-positiver Tumore gesenkt werden und die Frauen des Tamoxifen-Arms der Studie wiesen eine etwa zweifach erhöhte Inzidenz für Endometriumkarzinome, Lungenembolien und tiefe Beinvenenthrombosen auf.¹⁰⁴ Wegen dieser ernsten Nebenwirkungen eignet sich Tamoxifen nicht zur routinemäßigen Chemoprophylaxe für Frauen mit durchschnittlichem Brustkrebsrisiko.

3.5 Sekundäre Prävention (Früherkennung)

Die Früherkennung spielt gerade bei Brustkrebs eine wichtige Rolle, da es einen engen Zusammenhang zwischen der Mortalität und der Tumorgröße bei Diagnosestellung gibt. Auch gehen kleinere Tumoren seltener mit Metastasen einher.

Die meisten Frauen suchen ärztlichen Rat häufig wegen eines im Rahmen der Körperpflege oder Selbstuntersuchung bemerkten Tastbefundes auf. Leider sind die meisten Tumoren zu diesem Zeitpunkt bereits über zwei Zentimeter groß.¹⁸

3.6 Screening und Diagnostik

3.6.1 Klinische Untersuchung und Bildgebung

Neben der Selbstuntersuchung der Patientinnen stellen die Inspektion und Palpation der Brust durch den Arzt die wichtigsten Maßnahmen der Erstdiagnostik dar. Auch, weil ein palpatorisch positiver Lymphknotenbefall Konsequenzen für das weitere Procedere

(Axilladisektion vs. Sentinellymphknotenbiopsie) bedeutet.¹⁰⁵ Zum epidemiologischen Wert der klinischen Tastuntersuchung (allein oder in Kombination mit der Mammographie) gibt es keine ausreichenden Daten.¹⁰⁶

In Bezug auf die apparative Diagnostik hat die Mammographie seit ihrer Einführung in den fünfziger Jahren des zwanzigsten Jahrhunderts die größte Relevanz. Mit ihr ist es möglich, auch kleinere Tumore ab zehn Millimeter Durchmesser darzustellen. Die Sensitivität der Mammographie wird in der Literatur mit 85 bis 95% als sehr hoch beschrieben¹⁰⁷, so drängt sich der Gedanke auf, die Mammographie nicht nur zur Diagnostik, also im kurativen Kontext, sondern auch systematisch zur Vorsorge heranzuziehen.

Der Nutzen flächendeckender Mammographie-Screening Programme war allerdings in den vergangenen Jahren im nationalen wie internationalen Rahmen wiederholt Anlass für politische Debatten.

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) der Vereinten Nationen konstatierte im Frühjahr 2003, dass die Untersuchung durch den Arzt und Selbstuntersuchung der Brust allein die Mortalität nicht zu senken vermag. Sie empfiehlt deshalb die Einbeziehung der Mammographie in die Brustkrebsfrüherkennung, wenn die notwendigen Ressourcen gegeben sind, um mindestens 70% der über 50-jährigen Frauen in das Screening einzubeziehen.¹⁰⁸

Im Dezember 2003 empfahl der Europäische Ministerrat die Einführung flächendeckender Krebsvorsorgeprogramme mit Bezugnahme auf die Empfehlung der Europäischen Kommission.¹⁰⁹ In dieser Empfehlung werden Leitlinien für die EU-Mitgliedsstaaten formuliert, um flächendeckende Netze von zertifizierten, interdisziplinären Brustzentren aufzubauen, die eine Reihe von Qualitätsstandards erfüllen müssen (u. a. Mindestanzahl von Brustkrebsoperationen pro Jahr, Interdisziplinäre Diagnostik, Therapie und Nachsorge, etc.)

Am 28. Juni 2002 folgte der deutsche Bundestag der Beschlussempfehlung des Ausschusses für Gesundheit zur Einrichtung eines flächendeckenden Mammographie-Screenings nach europäischen Leitlinien.¹¹⁰

Auf Grundlage der Leitlinien der Europäischen Kommission traten in der Bundesrepublik Deutschland im Januar 2004 die Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen in Kraft, die zum Aufbau eines flächendeckenden und qualitätsgesicherten Mammographie-Screenings führen sollten bzw. inzwischen auch führten.

Dennoch ist die Debatte um den Nutzen des Brustkrebsscreenings mittels Mammographie noch nicht abgeebbt. Kritiker führten in der öffentlichen Debatte an, dass der Nutzen gerade

für Frauen außerhalb der Altersgruppe von 50 bis 69 Jahren im Verhältnis zu der befürchteten hohen Zahl von falsch positiven Ergebnissen zu gering sei. Der Nutzen der Mammographie in der Früherkennung für Frauen zwischen 50 und 69 Jahren wird hingegen kaum mehr in Frage gestellt. Das Mammographie-Screening senke die Mortalität, erhöhe die Prognose und habe positiven Einfluss auf Tumorgröße, Lymphknotenstatus und Differenzierung bei Erstdiagnose.¹¹¹⁻¹¹⁹

Die Sonographie der Brust stellt nach der Mammographie die wichtigste bildgebende Maßnahme in der Diagnostik dar. Die Stärke der Ultraschalldiagnostik liegt in der Beurteilung von strahlendichtem Brustgewebe gerade bei jüngeren Frauen, peripher in der Brust liegenden Befunden und der Beurteilung von zystischen Strukturen in der Brust.¹²⁰ Zwar gibt es Kriterien, die eine ultrasonographische Differenzierung zwischen benignen und malignen Prozessen erleichtern wie u.a. Form und Begrenzung, dorsale Schallverstärkung oder Auslöschung, Komprimierbarkeit und Verschieblichkeit, dennoch bleibt die Aussagekraft und Anwendung mangels Standardisierung beschränkt. Die Sensitivität der Ultraschalldiagnostik beim Brustkrebs wird mit ungefähr 90% beschreiben, die Spezifität mit 80%, wobei diese bei kleinen Tumoren geringer sein kann.^{120;121}

So gewinnt die Ultraschalldiagnostik erst durch Kombination mit klinischer Untersuchung und Mammographie an Aussagekraft. Den größten Beitrag zum diagnostischen Ergebnis leistet die Mammasonographie bei tastbaren Veränderungen der Brust und abnormen Mammographiebefunden. Als komplementäre Methode angewendet kann sie 10-40% der mammographisch okkulten Karzinome entdecken.¹⁰⁶ Als Screeninginstrument eignet sie sich wegen der relativ stärkeren Abhängigkeit vom Untersucher nicht.^{106;122;123}

Erst wenn alle anderen diagnostischen Mittel ausgeschöpft sind, empfiehlt das Tumorzentrum München (TZM) in seinen Leitlinien den Einsatz der Magnetresonanztomographie (MRT). Die MRT hat zwar eine hohe Sensitivität, allerdings eine mäßige Spezifität von nur ca. 60%. Hinzu kommt ein hoher Kostenaufwand, so dass der Anwendung der MRT in der Brustkrebsdiagnostik enge Grenzen gesetzt sind. Als gesicherte Indikationen nennt das TZM die Differenzierung zwischen narbigen und karzinomatösen Läsionen besonders bei brusterhaltend operierten Patientinnen. Außerdem die Abklärung von suspekten Befunden nach Prothesenimplantation oder zur Abklärung von Implantatdefekten. Eine dritte Indikation wäre der Ausschluss multizentrischer Tumorherde bei vorgesehener BET, wenn die Brust mammographisch und sonographisch schwer beurteilbar ist. Darüber hinaus die Primärtumorsuche bei axillären Karzinommetastasen ohne Hinweis auf einen Primärtumor.¹⁰⁶

Die Galaktographie zur Darstellung von Prozessen innerhalb der Milchgänge ist nur indiziert bei pathologischer Mamillensekretion. Als pathologisch ist eine Mamillensekretion zu werten, wenn sie einseitig und spontan ist, ganz gleich, welcher Farbe und Konsistenz das Sekret ist oder wenn sie beidseitig ist und eine hormonale Ursache ausscheidet. Die Sekretzytologie ist unergiebig und bei pathologischer Sekretion nur insofern angebracht, als dass der eventuelle Nachweis von Tumorzellen eine eindeutige Aussage liefert.

3.6.2 Minimalinvasive Diagnostik

Als Methoden der ersten Wahl zur Abklärung solider Veränderungen werden heute die Hochgeschwindigkeitsstanzbiopsie oder die Vakuumbiopsie angewendet.¹²⁴

Die Feinnadelaspiration wird in der Diagnostik heute nur noch selten, etwa zur Abklärung symptomatischer Zysten eingesetzt, da sie als zytologisches Verfahren zwar die Beurteilung einzelner Zellen, nicht aber der Gewebekonsistenz zulässt.¹²⁵

3.7 Primärtherapie

3.7.1 Chirurgie

Die chirurgische Intervention ist bis heute die Maßnahme der ersten Wahl bei der lokalen Therapie des Mammakarzinoms. Dabei hat sich in der über dreitausend jährigen Geschichte der Brustkrebschirurgie viel verändert. Von der Verödung des Tumors mit glühenden Metallen, wie das Mammakarzinom im alten Ägypten behandelt wurde, kam man im Laufe der Jahrhunderte ab.¹²⁶ Seit Beginn des zwanzigsten Jahrhunderts war die radikale Mastektomie nach Halsted und Rotter die Therapie der Wahl für alle Mammakarzinome, gleich welcher Art, Größe oder welchen Alters der Patientin. Bei dieser Methode werden neben dem gesamten Brustdrüsengewebe der Musculus pectoralis major, Musculus pectoralis minor, sowie die Lymphknoten bis über die Clavicula entfernt. Halsted wies seiner Operationsmethode eine deutlich geringere Lokalrezidivrate im Vergleich zu den anderen in dieser Zeit praktizierten Operationsverfahren nach.¹²⁷ In den späten siebziger und achtziger Jahren des zwanzigsten Jahrhunderts konnte gezeigt werden, dass die modifiziert radikale Mastektomie, also die Mastektomie mit Entfernung der Pectoralisfaszie plus axillärer Lymphknotendissektion, bei Tumoren der Stadien pT1 und pT2 keine signifikant schlechteren Ergebnisse der Langzeitüberlebensrate sowie der Lokalrezidivrate liefert. Auch hatte die radikale Mastektomie nach Halsted keinen begünstigenden Effekt auf die Überlebenswahrscheinlichkeit bei Patientinnen mit Karzinomen der Stadien pT3.^{128;129} Es zeigte sich, dass die brusterhaltende Operation in Kombination mit adjuvanter Therapie

gerade bei kleineren Tumoren die Therapie der Wahl ist. Verständlicherweise auch wegen der ästhetischen Ergebnisse.¹³⁰

Bei Zweifeln hinsichtlich der vollständigen Exzision im Gesunden durch makroskopische Einschätzung des Operateurs kann ein intraoperativer Schnellschnitt hilfreich sein.

In den Jahren 2000 und 2002 wurde durch Langzeitstudien noch einmal bestätigt, dass die radikale Mastektomie bei der Langzeitüberlebenswahrscheinlichkeit kleiner Tumoren keine besseren Ergebnisse liefert, als die brusterhaltende Therapie mit adjuvanter Bestrahlung.^{131;132}

So bleibt die modifiziert radikale Mastektomie heute lediglich bei multizentrischem Tumorwachstum, einem ungünstigen Verhältnis von Tumor- zu Brustvolumen, auf Wunsch der Patientin, bei ausgedehntem Hautbefall bzw. inflammatorischer Komponente oder fehlender Tumorfreiheit trotz mehrfacher Nachresektion indiziert.

Dieselben Indikationen wie die modifiziert radikale Mastektomie kennt auch die Skinsparing-Mastektomie. Hierbei wird unter Erhalt des Hautmantels das gesamte Brustdrüsenparenchym entfernt, um in einem nächsten Schritt das Gewebe durch einen Latissimus-dorsi-Schwenklappen oder TRAM-Flap (transversaler muskulokutaner Lappen) autolog zu rekonstruieren.¹³³

3.7.2 Neoadjuvante Therapie

Als neoadjuvant, primär systemisch oder präoperativ werden alle medikamentösen Therapieformen bezeichnet, die nach der histologischen Diagnose eines Mammakarzinoms vor der Durchführung der operativen Maßnahmen verabreicht werden.

Anwendung findet die neoadjuvante Therapie einerseits beim inflammatorischen Mammakarzinom, aber auch bei Tumoren, die lokal zu weit fortgeschritten sind, als dass sie eine R0-Resektion erwarten ließen.

Darüber hinaus bietet der neoadjuvante Therapieansatz eine Alternative für jene Frauen, die sich entgegen der Indikation statt für die Mastektomie für ein brusterhaltendes Vorgehen aussprechen.^{134;135}

3.7.3 Sentinellymphknotenbiopsie und axilläre Lymphonodektomie

Mit der Entfernung axillärer Lymphknoten verfolgt man in der Regel drei Ziele: Postoperative Tumorklassifikation, Prognoseabschätzung und lokoregionäre Tumorkontrolle.

Bei kleinen Tumoren ist die Entfernung des ersten vom Tumor drainierten axillären Lymphknotens zur Beurteilung des Lymphknotenstatus ausreichend.⁷³ Hierbei wird der

sogenannte Wächterlymphknoten durch Patentblau oder Technetium markiert.

Über viele Jahrzehnte stellte die Entfernung der Lymphknoten aus der Axilla das operative Vorgehen der Wahl zum Staging und zum Ausschluss einer lymphogenen Metastasierung dar.^{24;32;33;136}

Hierbei werden innerhalb dreier Ebenen stufenweise die Lymphknoten der Axilla ausgeräumt. Level I und Level II werden anatomisch nach kranial durch die Vena axillaris, nach medial von der seitlichen Thoraxwand, sowie nach dorsal vom Musculus subscapularis begrenzt. Lymphknoten im Level I sind alle lateral des Seitenrand des Musculus pectoralis minor gelegen. Lymphknoten im Level II liegen zwischen dem medialen und dem lateralen Rand des Musculus pectoralis minor und dem Musculus interpectoralis.

Level III umfaßt anatomisch alle Lymphknoten medial des medialen Randes des Musculus pectoralis minor, einschließlich der sub- und infraklavikulären sowie apikalen Lymphknoten.

1992 beschrieben Morton et al erstmals die Markierung eines sogenannten Sentinel- oder Wächterlymphknotens beim malignen Melanom.¹³⁷ 1994 wurden analog Experimente zur Sentinellymphonodektomie beim Mammakarzinom publiziert.¹³⁸

Erschien die Methode der Sentinellymphknotenmarkierung und –entfernung in Anwendung und Sicherheit zunächst zu schwer standardisierbar, so zeigte sich in mehreren Studien, dass der histologische Status des Sentinellymphknotens mit dem endgültigen histologischen Ergebnis eine hohe Übereinstimmung aufweist.¹³⁸⁻¹⁴⁴

Der Vorteil des Verfahrens ist evident: Die Sentinellymphknotenmarkierung ermöglicht einerseits eine hohe Genauigkeit beim Staging bei andererseits vernachlässigbarer postoperativer Morbidität.¹⁴⁵⁻¹⁴⁹

Die klassische axilläre Lymphonodektomie kann somit durch die Sentinellymphknotenbiopsie ersetzt werden, falls weder Schnellschnitt noch der endgültige histologische Befund eine Invasion des Sentinellymphknotens durch Metastasen aufweist. Eine gewährleistete Qualitätssicherung vorausgesetzt, kann die Sentinellymphknotenbiopsie als operatives Routineverfahren eingesetzt werden.¹⁵⁰

Eine Exzision des Sentinellymphknotens ist indiziert bei Tumoren, die klinisch einen Durchmesser von weniger als zwei Zentimetern aufweisen, fehlendem klinischem Anhalt für Befall der axillären Lymphknoten, fehlender inflammatorischer Tumorausbreitung und falls in der Axilla keine Voroperationen durchgeführt wurden.^{6;151} Im Falle einer oder mehrerer der eben genannten Kontraindikationen oder wenn sich axilläre Lymphknotenmetastasen im

Sentinellymphknotenexzidat nachweisen lassen, ist eine systematische axilläre Dissektion durchzuführen.¹⁵² Um den axillären Lymphknotenstatus zuverlässig beurteilen zu können ist die Entfernung von mindestens zehn Lymphknoten aus Level I und II notwendig.

Wundheilungsstörungen, Wundserome, Lymphödeme, Schmerzen, Dysästhesien und Bewegungseinschränkungen können eine hohe Belastung für die Patientinnen darstellen.¹⁵³

3.8 Adjuvante Therapie

Von einer adjuvanten (lat. adjuvare; „unterstützen“) Therapie verspricht man sich zwei Effekte. Einerseits eine Verminderung des lokoregionären Rezidivrisikos, andererseits das Eliminieren eventuell bereits existierender, disseminierter Mikrometastasen.

Für beide Ziele eignen sich unterschiedliche Behandlungsansätze, systemisch oder lokal, die je nach Bedarf einzeln oder in Kombination miteinander eingesetzt werden können.

3.8.1 Adjuvante Radiatio

Im Jahre 1896, ein Jahr nach Konrad Röntgens Entdeckung der Röntgenstrahlung, wurde dessen Technik bei inoperablen Karzinomen der Brust und zur postoperativen Rezidivprophylaxe eingesetzt.¹²⁶ Bis heute erfuhr diese Technik einige Verbesserungen.

Das Ziel der postoperativen Bestrahlung liegt in einer Verringerung der intramammären Rezidivwahrscheinlichkeit und somit indirekt der Erhöhung der Gesamtüberlebensrate.

Wurde bis Ende der siebziger Jahre des 20. Jahrhunderts allen mastektomierten Patientinnen eine adjuvante Strahlentherapie empfohlen, so beschränkt sich die Indikation zur Radiatio nach Mastektomie in den aktuellen Leitlinien auf Tumore der Stadien T3 oder T4, Patientinnen mit mindestens vier befallenen Lymphknoten sowie non-in-sano-Resektion (R1 oder R2).⁷⁸

Die brusterhaltende Operation in Kombination mit adjuvanter Radiotherapie zeigte auch in Studien mit langen Nachbeobachtungszeiten keine schlechteren Überlebenswahrscheinlichkeiten als die Mastektomie.¹⁵⁴ Der langfristige Nutzen postoperativer perkutaner Radiatio nach brusterhaltender Therapie zur Verringerung des lokalen Rezidivrisikos sowie darüber hinaus positivem Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit konnte mit höchster Evidenz belegt werden.^{132;155;156}

Als Zielvolumen der Strahlentherapie für die verbliebene Brust werden in aller Regel 50 Gy empfohlen in einer Fraktionierung von Einzeldosen zu je 1,8 beziehungsweise 2,0 Gy.¹⁵⁷

Eine erhöhte Strahlendosis, so genannter Boost, über dem Tumorbett kann die Lokalrezidivrate gerade bei Frauen mit erhöhtem Risiko für ein lokoregionäres Rezidiv weiter senken.^{158;159}

3.8.2 Adjuvante Chemotherapie

Die Metaanalyse der EBCTCG konnte bestätigen, dass die adjuvante systemische Therapie in Form einer zytotoxischen Chemotherapie und/oder einer endokrinen Therapie sowohl das rezidivfreie Überleben als auch das Gesamtüberleben in allen Altersgruppen unabhängig vom Nodalstatus verbessern kann.^{160;161}

Eine systemische Chemotherapie über drei bis sechs Monate reduziert das Rückfallrisiko und die Sterblichkeit. Bei Frauen unter 50 Jahren bewirkt die adjuvante Chemotherapie eine absolute Verringerung der Sterblichkeit um ca. 15% nach fünf Jahren, bei Frauen zwischen 50 und 70 Jahren um ca. 6%.⁶

Das *St. Gallen Consensus Panel* von 2005 empfiehlt eine Chemotherapie für Frauen, deren Tumor nicht hormonsensibel ist, sowie Hormontherapie als Primärtherapie für hormonsensible Karzinome in Kombination mit Chemotherapie für einige Frauen der intermediären und alle Frauen der Hochrisikogruppe. Eine kombinierte Chemo- und Hormontherapie wird außerdem allen Frauen empfohlen, bei denen unklar ist, inwiefern ihr Tumor hormonsensibel ist, außer bei den Frauen der Niedrigrisikogruppe.^{72;73}

3.8.3 Adjuvante Hormontherapie

Bei positivem Hormonrezeptorstatus ist die endokrine Therapie der adjuvante Ansatz der Wahl. Bis vor kurzem galt der Einsatz des kompetitiven Östrogenrezeptorblockers Tamoxifen (20 mg pro Tag über fünf Jahre) als Standard der endokrinen Therapeutika der Wahl, da quasi alle Patientinnen mit invasiven Karzinomen und positivem Hormonrezeptorstatus im Sinne einer signifikant verbesserten 10-Jahresüberlebensrate von einer endokrinen Therapie mit dem Antiöstrogen profitierten.⁵

Die endokrine Therapie richtet sich nach dem Menopausenstatus der behandelten Frauen. Aktuelle Empfehlungen sehen Aromataseinhibitoren (AI) der dritten Generation als Therapeutika der ersten Wahl bei postmenopausalen Patientinnen an. Bei fortschreitendem Tumorgeschehen können nach AWMF-Leitlinie Antiöstrogene, Östrogenrezeptorantagonisten und schließlich hochdosierte Gestagene eingesetzt werden.^{162;163}

Bei Patientinnen vor der Menopause sollte eine endokrine Therapie zunächst auf die

Ausschaltung der Ovarialfunktion zielen. Hierzu wird ein GnRH-Analogon (z.B. Zoladex®) verabreicht, das die Ausschüttung der Hormone LH (Luteinisierendes Hormon) und FSH (Follikelstimulierendes Hormon) aus der Hirnanhangdrüse (Hypophyse) hemmt. Somit wird durch Induktion einer künstlichen Menopause der Östrogenspiegel und somit das Wachstum der Tumorzellen mit Steroidrezeptoren vor allem in Kombination mit einem Antiöstrogen wirkungsvoll gehemmt. Aromataseinhibitoren sind vor der Menopause kontraindiziert.

Andere Methoden, die Ovarialfunktion vor der Menopause zu drosseln, stellen die Ovariectomie und Bestrahlung der Ovarien dar. Beide finden nur noch selten Anwendung.

Schreitet das Tumorgeschehen fort, ist eine Unterstützung der Ovarialablation durch Gabe von Aromataseinhibitoren der dritten Generation indiziert.¹⁶⁴⁻¹⁶⁶

Auch bei Patientinnen mit DCIS kann durch adjuvante Antiöstrogentherapie das Risiko für invasive Rezidive gesenkt werden.^{5;167}

Aktuellere Studien zeigen einen günstigen Effekt auf das krankheitsfreie Überleben bei einem Wechsel nach zwei bis fünf Jahren von Tamoxifen auf einen Aromatasehemmer. Darüber hinaus zeigen Aromatasehemmer weniger Nebenwirkungen, sowie wohl damit einhergehend eine bessere Compliance der Patientinnen. Anastrozol wird als Therapie der Wahl für postmenopausale Frauen mit lokalisiertem hormonrezeptor-positiven Mammakarzinom empfohlen.¹⁶⁸⁻¹⁷⁰

3.8.4 Komplementärmedizinische und alternative Therapiemethoden

Therapeutische Ansätze jenseits verifizierter medizinischer Verfahren finden in großen Teilen der Gesellschaft breite Akzeptanz. Etwa 40% der Menschen in Deutschland glauben daran, dass manche Menschen durch Beschwören oder Handauflegen Krankheiten heilen können. Über 50% der Deutschen vertreten die Ansicht, dass Methoden wie Ayurveda oder Bach-Blütentherapie echte Alternativen zur sogenannten Schulmedizin darstellen.¹⁷¹ Natürlich versprechen sich auch viele Brustkrebspatientinnen eine Unterstützung ihres Heilungsprozesses oder zumindest Linderung ihrer Symptome durch entsprechende Angebote.

Etwa die Hälfte der Brustkrebspatientinnen in Kanada und elf europäischen Ländern verwendet ein komplementärmedizinisches Verfahren. In China sind es bis zu 98%.¹⁷²⁻¹⁷⁵

Aufgrund der starken Relevanz dieses Themas für die Patientinnen soll es auch in dieser Arbeit Erwähnung finden. Die Betrachtung des Komplexes komplementär- und alternativmedizinischer Verfahren legt zwei Herangehensweisen nahe: Die Ideologiekritik und

die Therapiekritik. Beide im Einzelnen umfassend zu behandeln, sprengt den Rahmen dieser Arbeit. Ein ideologiekritischer Ansatz hätte die Fragen nach Ursache und Motivation der Anbieter wie auch Nutzer alternativmedizinischer Methoden zu behandeln.

Geschätzte 100000 alternativmedizinische Praxen und Zentren existieren in Deutschland.¹⁷¹ Die praktischen Ärzte stellen dabei die Hauptanbieter alternativer Verfahren dar. Etwa 20% der Ärzte in Deutschland glauben, dass alternative Heilverfahren eine Rolle in der Behandlung von Krebspatienten spielen sollten.¹⁷⁶ Der finanzielle Anreiz für die praktischen Ärzte durch Abrechnung von vom Patienten selbst zu zahlenden „Individuellen Gesundheitsleistungen“ mag sicherlich eine der Ursachen für diesen Umstand darstellen.

Bezüglich der Anwender komplementärer Verfahren liegen die Fragen nahe, wer aus welchem Grund komplementärmedizinische Verfahren unterstützend oder gar als Primärtherapie für sich auswählt. Dabei sind Anwender komplementärer Verfahren nicht gleichmäßig über alle gesellschaftlichen Klassen und Schichten verteilt: Die meisten Konsumenten alternativmedizinischer Verfahren sind junge, berufstätige Frauen aus urbanen Regionen mit höherem Einkommen, die gut über ihre Krankheit informiert sind.¹⁷⁷⁻¹⁸¹

Bei der Frage nach der Motivation für die Anwendung komplementärmedizinischer Verfahren spielen zunächst ganz plausible Gründe eine Rolle: Die Frauen versprechen sich eine Stärkung des Immunsystems, eine Verminderung der therapiebegleitenden Toxizität, eine Unterstützung des konventionellen Therapieplans, direkte antikanzerogene Effekte sowie eine Linderung der karzinombedingten Symptome.¹⁸²

Eine Problematik der Betrachtung dieses Feldes in der Bundesrepublik stellt der Wildwuchs auf Basis des Heilpraktikergesetzes von 1939 dar, das medizinischen Laien die Ausübung von Heilkunde gestattet.¹⁸³ Der Gesetzgeber sieht dabei weder Qualitätssicherung noch Patientenschutz vor.

Die bevorzugten Verfahren unterscheiden sich regional. In Europa bestehen die am häufigsten angewandten Therapien aus Mistelextrakt, Vitamintherapie, Selenium und Phytoöstrogenen, während in Asien Verfahren der traditionellen chinesischen oder japanischen Medizin, spirituelle Heilmethoden, Hypnose und Aromatherapie weit verbreitet sind. Nordamerikanische Krebspatienten lassen sich vorwiegend mit Akupunktur, Hypnose und Spiritualismus, als auch mit Vitamintherapie und Pflanzenextrakten behandeln.^{184;185}

Die Behandlung mit komplementär-/alternativmedizinischen Verfahren kann zu einer Verzögerung des Arztbesuches, verspäteten Diagnosestellung und daraus resultierend signifikant schlechterem Krankheitsverlauf führen.¹⁸⁶

Chang et al. zeigen in ihrer Studie auf, dass alternative Therapiemethoden als Primärtherapie bei Patientinnen, die eine chirurgische Intervention ablehnten oder verzögerten zu einer erhöhten Rezidivrate und Mortalität führten. Die Aussagekraft der Studie bleibt allerdings wegen der geringen Fallzahl (n=36) eingeschränkt.¹⁸⁷

Homöopathie, ein vom Ansatz her den Erkenntnissen der Physik antagonistisches Verfahren, basierend auf den subjektiven Einschätzungen des Mediziners Samuel Hahnemann (1755-1843), ist eine der am meisten verbreiteten alternativmedizinischen Methoden. In vitro zeigten homöopathische Mittel allerdings keinen erkennbaren Effekt, weder auf Zellwachstum noch Genexpression.¹⁸⁸ Doppelblinde, randomisierte Studien zum Effekt homöopathischer Mittel bei Brustkrebs waren in der Literatur nicht zu finden.

Die häufigste Anwendung komplementärer Heilverfahren findet mit der Absicht statt, die Lebensqualität der Patientinnen subjektiv zu verbessern. Auch hierzu sind die objektivierte Daten widersprüchlich, wohl hauptsächlich weil derartige subjektive Einschätzungen zur Lebensqualität schwer objektivierbar sind. Eine europaweite Studie basierend auf einem Fragebogen von Molassiotis et al., kommt zu dem Ergebnis, dass von 282 Patientinnen 44,7% Anwenderinnen alternativer Verfahren waren und darunter lediglich 6,5% mit den Effekten der alternativen Methode unzufrieden waren.¹⁷²

Ein Zusammenhang zwischen verlängertem rezidivfreiem oder Gesamtüberleben und der Anwendung komplementärmedizinischer Verfahren konnte dennoch bisher nicht nachgewiesen werden.^{184;189}

3.9 Nachsorge

Das Tumorzentrum München empfiehlt die onkologische Nachsorge für eine Dauer von mindestens zehn Jahren. Fünf Jahre davon sollten primär auf das Mammakarzinom zielen, danach sollte die Nachsorge im Rahmen einer jährlichen Früherkennungsuntersuchung erfolgen.

Die klinische Nachsorge sollte innerhalb der ersten drei Jahre in Abständen von jeweils drei Monaten eine Anamnese sowie die körperliche Untersuchung beinhalten. Vier Jahre nach Primärtherapie können diese Intervalle auf sechs Monate ausgedehnt werden, nach sechs Jahren auf zwölf Monate. Die Patientin sollte monatlich eine Selbstuntersuchung der Brust durchführen.

Alle anderen technischen Untersuchungen in der Nachsorge wie Labortests, Tumormarkerbestimmung und so weiter empfiehlt das TZM lediglich bei klinisch

begründetem Verdacht auf Fernmetastasen und / oder ein Rezidiv. Eine Ausnahme dabei bildet die Mammographie, sie wird in den ersten drei Jahren der Nachsorge bei brusterhaltend therapierten Karzinomen alle sechs (ipsilaterale Brust) bzw. alle zwölf Monate (kontralaterale Brust) empfohlen. Ebenso sollte nach Mastektomie innerhalb des ersten bis dritten Jahres einmal jährlich eine Mammographie der kontralateralen Brust durchgeführt werden.

Jenseits der empfohlenen Nachsorgeuntersuchungen kann ein individuell unterschiedliches Vorgehen begründet sein, etwa eine zusätzliche regelmäßige gynäkologische Untersuchung bei Patientinnen, die wegen Tamoxifeneinnahme ein erhöhtes Risiko für ein Endometriumkarzinom haben oder zusätzliche Ultraschalluntersuchungen der Brust oder Axilla bei strahlendichtem Gewebe.^{106;190}

Die eben genannten Empfehlungen des TZM zur Nachsorge decken sich inhaltlich mit der deutschen S3-Leitlinie "Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms" von 2008 sowie den empfohlenen Leitlinien der Amerikanischen Gesellschaft für klinische Onkologie (ASCO).¹⁹¹⁻¹⁹³

4 KLINISCHES VORGEHEN

4.1 Diagnosestellung

Die Diagnose einer wie auch immer gearteten Neoplasie der Brust beinhaltet zunächst neben einem ausführlichen Anamnesege spräch eine körperliche Untersuchung mit Inspektion und Palpation der Mammæ. Bei suspekten Befunden oder im Rahmen der empfohlenen Vorsorgeuntersuchung wurde eine Mammographie sowie eine sonographische Untersuchung der Brust durchgeführt. In seltenen Fällen wurden, zum Beispiel bei unklaren Befunden oder Verdacht auf Morbus Paget, zusätzliche Methoden wie die Magnetresonanztomographie oder die Galaktographie angewendet. Blieb die präoperative Einschätzung bezüglich der Malignität eines Befundes zweifelhaft, so wurde intraoperativ eine Schnellschnittuntersuchung durchgeführt, von deren Ergebnis dann das weitere operative Vorgehen abhängig gemacht wurde. Das operativ entfernte Material wurde in Paraffin gebettet und postoperativ bei allen Patientinnen histologisch aufgearbeitet, um einen aussagekräftigen histologischen Befund für die weitere Therapieplanung zur Verfügung zu haben. Die histologische Aufarbeitung umfasste neben der Bestimmung des Steroidrezeptorstatus auch die Einstufung des Malignitätsgrades nach Bloom-Richardson. In den letzten Jahren wurde zunehmend auch die Expression des Her-2/neu Rezeptorproteins an den Tumorzellen bestimmt.

Zum Ausschluss von Fernmetastasen und zur weiteren Therapieplanung wurden Screeninguntersuchungen wie Leber-sonographie, Röntgenaufnahmen des Thorax sowie Skelettszintigraphien durchgeführt.

4.2 Operative Therapie

Ziel jeder operativen Intervention beim nicht-metastasierten Mammakarzinom war stets die R0-Resektion des Primärtumors, also eine Entfernung des Tumorgewebes mit einem Sicherheitsabstand vom Schnitttrand von mindestens zehn Millimetern für die invasive Tumorkomponente sowie mindestens fünf Millimeter für eine eventuell begleitende intraduktale Komponente.

Bestand für eine in-sano-Resektion des Karzinoms bis Anfang der 80er Jahre des vergangenen Jahrhunderts das operative Vorgehen meist in der modifiziert radikalen Mastektomie, so wurde seither immer häufiger die brusterhaltende Therapie angestrebt. Für das brusterhaltende Vorgehen ist allerdings neben der Unifokalität beziehungsweise Unizentrität des Tumors das Verhältnis der Tumorgöße zur Größe der Brust ausschlaggebend. Darüber hinaus muss das Karzinom zweifelsfrei ohne Kontakt zu Brustwand und Haut frei verschieblich sein. Ergaben

der intraoperative Schnellschnitt oder die postoperative Histologie befallene Resektionsränder, so wurde (sekundär) nachreseziert, gegebenenfalls auch sekundär mastektomiert.

Bei klinischem Verdacht auf axilläre Lymphknotenmetastasen oder bei Befall des Sentinellymphknotens im intraoperativen Schnellschnitt wurden die Lymphknoten der ipsilateralen Axilla in Level I und II sowie bei makroskopischem Befall der tieferen Schichten zusätzlich noch in Level III, entfernt. Um die Aussagekraft für die Einschätzung des Nodalstatus zu stärken, wurde hierbei die Resektion von mindestens zehn Lymphknoten angestrebt.

Der Mittelwert der entfernten Lymphknoten im Gesamtkollektiv liegt bei 13. 497 Patientinnen (entspr. 69,5% von n=715) wurden mindestens zehn Lymphknoten zum Sampling entnommen, bei 218 (30,5%) Patientinnen waren es zwischen einem und neun Lymphknoten. Ursächlich für die teilweise reduzierte Anzahl an entnommenen Lymphknoten waren verschiedene Umstände, etwa wenn die Patientin die weitere axilläre Dissektion abgelehnt hat, oder eine Verlängerung des operativen Eingriffs aufgrund reduzierten Allgemeinzustands der Patientin nicht mehr zumutbar war.

4.2.1 Stadieneinteilung

Die Stadieneinteilung, das sogenannte „Staging“, erfolgte nach der TNM-Klassifikation der UICC (Union Internationale Contre le Cancer).

Ab 1987, also im Verlauf der Dokumentation des zu untersuchenden Kollektivs, wurde mit der fünften Auflage der TNM-Klassifikation eine modifizierte Einteilung der Tumorgroße eingeführt. Tumore der Stadien T1, die zuvor nur in T1a/T1b (ohne bzw. mit Fixation zur Muskelfaszie/zum Muskel) differenziert werden werden seitdem nach ihrer Größe in die Stadien T1a (bis 0,5 cm), T1b (0,5-1 cm) und T1c (1-2 cm) eingeteilt.

Auch die Stadieneinteilung des Lymphknotenstatus hat sich 1987 geändert. Man differenziert seither im Stadium pN1b in pN1b, (i), (ii), (iii) und (iv) (Beschreibung der Einteilung siehe Anhang Seite 87).^{194;195}

Im Jahr 2002 erschien eine sechste Auflage der TNM-Klassifikation, in der der Sentinellymphknoten (pN0/pN1 (sn)), die Anzahl der axillären Lymphknoten sowie immunhistochemische Eigenschaften Berücksichtigung finden (Beschreibung der Einteilung siehe Anhang Seite 88).¹⁹⁶

Die im Jahr 2009 veröffentlichte siebte Auflage enthält darüber hinaus kleine Modifikationen,

die jedoch auf diese Arbeit keinen Einfluss hatten, da zu diesem Zeitpunkt die Datenerhebung abgeschlossen war.

4.2.2 Grading

Um den Differenzierungsgrad pathomorphologisch einzuteilen wurde das Bloom-Richardson-System des histologischen Gradings verwendet.³⁸ Zu den histopathologischen Details dieser Einteilung siehe Anhang Seite 90.

G1: gut differenziert

G2: mäßig differenziert

G3: gering differenziert

GX: nicht beurteilbar

4.2.3 Hormonrezeptoren

Die Methoden zur Bestimmung des Östrogen- und Progesteronrezeptors haben sich seit Beginn der Dokumentation des Kollektivs gewandelt. Bis 1989 wurden die Rezeptoren biochemisch nachgewiesen. Die semiquantitative Nachweisgrenze für einen positiven Hormonrezeptorstatus lag in diesen Fällen bei 20 fmol/mg. Nach 1989 ermittelte man den Rezeptorstatus immunhistochemisch, wobei eine positive Färbereaktion bei mehr als 10% der Tumorzellkerne den Tumor als „positiv“ charakterisierte. 1987 veröffentlichten Remmele und Stegner ihre Empfehlung, den Hormonrezeptorstatus in einem immunreaktiven Score (IRS) von 0 bis 12 zu quantifizieren. Hormonrezeptor-positive Karzinome weisen einen IRS von ≥ 2 Punkten auf. In das vorliegende Kollektiv wurden nur Patientinnen aufgenommen, deren Progesteron- und Östrogenrezeptor jeweils eindeutig „positiv“ oder eindeutig „negativ“ zu qualifizieren war. Patientinnen mit „inhomogen positiven“ immunhistochemischen Befunden wurden nicht in die statistische Auswertung eingeschlossen.

4.3 Postoperative Therapie

4.3.1 Strahlentherapie

Um das Risiko eines lokoregionären Rezidivs nach brusterhaltender Therapie möglichst zu minimieren wurde den meisten Patientinnen eine Radiatio nach Abschluß der Wundheilung empfohlen.

Das Bestrahlungsschema erfolgte über 5-6 Wochen mit Cobalt-60-Gammastrahlung im tangentialen Strahlengang, um eine homogene Durchstrahlung des Gewebes zu erreichen. Je

nach Tumorlokalisation wurden auch die entsprechenden Lymphabflussgebiete einbezogen.

Die angestrebte Gesamtdosis änderte sich im Laufe der Dokumentation des Kollektivs verständlicherweise. Die Zieldosis von 50 Gy, eingeteilt in Einzeldosen zu je 2 Gy variierte, so dass gerade in den vergangenen Jahren häufig Einzeldosen zu 1,8 Gy bis insgesamt 50,4 Gy verabreicht wurden. Patientinnen mit erhöhtem Rezidivrisiko wurden zusätzlich mit Elektronen bestrahlt, wobei eine einmalige Boostdosis von zehn Gy auf das Tumorbett verabreicht wurde. Eine zusätzliche Bestrahlung der Axilla wurde nicht durchgeführt.

Seit 1979 erhielten mastektomierte Patientinnen keine routinemäßige postoperative Bestrahlung mehr, außer die Entfernung des Tumorgewebes gelang nicht in sano, die peritumoralen Lymphgefäße waren ausgeprägt infiltriert oder ein anderes Risiko lag vor. In diesen Fällen wurden dann die Gesamtdosis sowie die Einzelfractionen individuell festgelegt.

4.4 Tumornachsorge

Gemäß den Leitlinien der AWMF und des Tumorzentrums München erfolgte die Nachsorge nach Abschluss der Primärbehandlung. Die Methode der Nachsorge orientierte sich dabei an der klinischen Symptomatik, sie bestand jedoch immer mindestens aus Anamnese und körperlicher Untersuchung. Eine Anbindung der Patientin an Selbsthilfegruppen, den Sozialdienst oder andere unterstützende Strukturen im Rahmen der Anschlussheilbehandlung (AHB) wurde nach individueller Beratung und auf Wunsch der Patientin hin eingeleitet.

Die Nachsorge erfolgte optimalerweise über eine Dauer von zehn Jahren, wobei die ersten fünf Jahre lang der Hauptschwerpunkt in der Mammakarzinomnachsorge lag und danach im Rahmen einer jährlichen Früherkennungsuntersuchung erfolgte.

5 AUSWERTUNG

Die folgenden Auswertungen basieren soweit nicht anders angegeben auf der Grundgesamtheit n=697.

Falls für einzelne Berechnungen weniger Daten zur Verfügung standen, ist die jeweils zugrunde gelegte Anzahl n immer angegeben. Prozentuale Angaben beziehen sich dann auf diese verfügbare Anzahl.

5.1 Statistische Methoden

Die Angaben zu den Patientinnen wurden kontinuierlich in einer MS-Access Datenbank erfasst. Sämtliche Aufzeichnungen zu Screening, Diagnostik und Verlauf, inklusive Untersuchungsbefunden, Operationsberichten, histologischen sowie Befunden der apparativen Diagnostik wurden ausgewertet. Berücksichtigt wurde sowohl die Dokumentation der Strahlenabteilung als auch der nachfolgenden onkologischen Sprechstunde der Klinik. Unvollständige Unterlagen wurden durch Fragebögen zur Verlaufsbeschreibung an die behandelnden Frauen- bzw. Hausärzte und andere Krankenhäuser versandt und die Datensätze dementsprechend ergänzt. Vor Beginn der Auswertung fand eine Plausibilitätskontrolle und, falls erforderlich, eine Fehlerkorrektur anhand der Datenbank und der ihr zugrunde liegenden Patientenakten statt. Die verwendeten Erhebungsbögen der Access-Datenbank sind im Anhang auf Seite 92 dargestellt.

Die Auswertung erfolgte mit dem Statistikprogramm SAS Version 8.2.

Für die Darstellung von Überlebenskurven wurde die Methode nach Kaplan-Meier verwendet, die auf einer univariaten Überlebensschätzung basiert.¹⁹⁷ Mit Hilfe der Überlebenskurven nach Kaplan-Meier wurde die Zeit von der Erstdiagnose bis zum Auftreten der definierten Ereignisse verglichen.

Untersucht wurden die folgenden Zielparameter:

- Das *Overall Survival* (OAS, Gesamtüberleben), definiert als der Zeitraum ab Diagnosestellung bis zum Tod jeder Ursache.
- Die *Time to Recurrence* (TTR, rezidivfreie Überlebenszeit), definiert als der Zeitraum ab Diagnosestellung bis zum Auftreten eines lokoregionären Rezidives.

Ein Rezidiv ist in dieser Arbeit definiert als das Wiederauftreten maligner Tumorzellen des Mammakarzinoms mindestens drei Monate nach Erstdiagnose und vollständiger (R0-)Resektion.

Die erhaltenen Kurven der Teilkollektive wurden mittels des log-rank-Tests verglichen, wobei $p \leq 0,05$ als signifikanter Wert definiert wurde.

Sind Werte als „zensiert“ gekennzeichnet, bedeutet dies, dass das jeweils definierte Ereignis nicht aufgezeichnet wurde, die Patientinnen also zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch unter Risiko beziehungsweise am Leben waren.

Die Rundung der Prozentzahlen erfolgte kaufmännisch-summenerhaltend.

Zur multivariaten Analyse wurde das Cox-Regressions-Modell im sequentiellen Ausschlussverfahren verwendet.¹⁹⁸ Das Konfidenzintervall beschreibt den Bereich, der den theoretischen Wert des Parameters mit einer Wahrscheinlichkeit von 95% beinhaltet (95% CI).

5.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Diese Arbeit basiert auf einer Datenbank mit Erhebungen von insgesamt 6096 Mammakarzinompatientinnen.

In die Analysen einbezogen wurden Patientinnen, die im Zeitraum von 1967 bis zum Jahr 2003 wegen eines Mammakarzinoms operativ therapiert wurden. Von den insgesamt 6096 Frauen erfüllten 763 die Auswahlkriterien für die folgende Arbeit. In das Patientenkollektiv aufgenommen wurden Frauen, die innerhalb des genannten Zeitraums entweder in der gynäkologischen Abteilung des Universitätskrankenhauses in Berlin-Charlottenburg (bis 1987) oder in der I. Frauenklinik des Klinikums Innenstadt der LMU München (ab 1987) behandelt wurden.

Als Einschlusskriterium wurde ein Mammakarzinom als Primärtumor der Klasse UICC I-III zugrunde gelegt, das primär operativ therapiert wurde und zum Zeitpunkt der Operation keine Fernmetastasen aufwies. Weiterhin war Voraussetzung, dass bei den Patientinnen der Östrogen- sowie der Progesteronrezeptorstatus eindeutig als positiv oder negativ bestimmt wurde, sowie der Nachbeobachtungszeitraum für die Patientinnen mindestens 24 Monate betrug. Das vierte Kriterium war, dass die Patientinnen weder prä- noch postoperativ eine Systemtherapie in Form einer Chemotherapie oder Antihormontherapie erhalten hatten.

Patientinnen mit primär sowie auch im Verlauf, d.h. sekundär, metastasiertem Mammakarzinom wurden von den Analysen ausgeschlossen, einerseits unter der Annahme, dass in der metastasierten Situation das signifikant schlechtere Gesamtüberleben schon von sehr kleinen Fallzahlen maßgeblich beeinflusst worden wäre und andererseits, weil wir speziell den Zusammenhang zwischen Gesamt-, rezidivfreiem Überleben und den bereits weit gefassten beiden Prognosefaktoren HR- und Menopausenstatus analysieren wollten, haben

wir davon abgesehen, die Ergebnisse um das Outcome der metastasierten Patientinnen zu erweitern.

5.2.1 Nachbeobachtungszeitraum

Das Follow-Up, also die Dokumentation der Nachsorgeuntersuchungen sowie des weiteren Verlaufs der Erkrankung, umfasst den Zeitraum bis einschließlich September 2007. Im Juli 2010 erfolgte ein Datenabgleich mit dem Tumorregister München, wobei aktuellere Follow-Up Daten der Patientinnen, falls vorhanden, übernommen wurden.

Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 151 Monate entsprechend 12,6 Jahren. Der längste Nachbeobachtungszeitraum im Kollektiv liegt bei 352 Monaten.

Von den 697 Patientinnen verstarben im Verlauf der Nachsorge 292 Patientinnen (41,9% des Gesamtkollektivs), bei 227 Frauen (32,6% des Gesamtkollektivs) wurde im Nachbeobachtungszeitraum ein lokoregionäres Rezidiv dokumentiert.

5.3 Charakteristika der Patientinnen des Gesamtkollektivs

5.3.1 Alterstruktur und Menopausenstatus

Insgesamt wurden Daten von 697 Patientinnen im Alter von 24 bis 89 Jahren mit einer malignen Neoplasie der Brust analysiert. Das mittlere Alter bei Erstdiagnose lag bei 56,8 Jahren, der Altersmedian bei 56,0 Jahren.

Der Menopausenstatus bezieht sich auf die klinisch-anamnestischen Angaben, eine laborchemische Messung von Hormonwerten fand nicht statt.

Tabelle 5-1: Altersverteilung und Menopausenstatus bei Erstdiagnose im Gesamtkollektiv

	Anzahl gesamt	prämenopausal	postmenopausal
≤39 Jahre	58 (8,3%)	58 (100%)	0 (0%)
40-44 Jahre	56 (8,9%)	55 (98,2%)	1 (1,8%)
45-49 Jahre	84 (12,1%)	78 (92,9%)	6 (7,1%)
50-54 Jahre	82 (11,8%)	43 (52,4%)	39 (47,6%)
55-59 Jahre	108 (15,5%)	6 (5,6%)	102 (94,4%)
60-69 Jahre	173 (24,8%)	2 (1,2%)	171 (98,8%)
70-79 Jahre	122 (17,5%)	1 (0,8%)	121 (99,2%)
≥80 Jahre	14 (2,0%)	0 (0%)	14 (100%)
Gesamt	697 (100%)	243 (34,9%)	454 (65,1%)

Aus der Tabelle geht hervor, dass im Patientenkollektiv mindestens drei Patientinnen enthalten sind, die auch im hohen Alter noch als prämenopausal gruppiert wurden. Die Datenerhebung erfolgte anhand der klinisch-anamnestischen Angaben der Patientinnen. Standen die Patientinnen unter Hormonersatztherapie (HRT) wurden sie mit in das Kollektiv einbezogen, wobei detaillierte Angaben über Dauer und Zeitraum der HRT nicht miterfasst wurden.

In den folgenden Analysen werden zunächst die beim Mammakarzinom etablierten prognostischen Faktoren innerhalb des Gesamtkollektivs und der stratifizierten Subgruppen

mittels des Log-Rank Tests daraufhin untersucht, ob sich die Verteilung der Fallzahlen zwischen den Stratifizierungen und dem Menopausenstatus signifikant unterscheiden.

5.3.2 Tumorstadium

Das Tumorstadium wurde für alle weiteren Berechnungsschritte in drei Schichten zusammengefaßt: pT1, pT2-4 und pTx in unbekannten Fällen.

Die Prozentzahlen hinter den Fallzahlen beziehen sich auf die Relation in der jeweiligen Spalte, da für unsere Fragestellung eventuelle Unterschiede in der Verteilung der prä- und postmenopausalen Gruppe von Interesse sind.

Tabelle 5-2: Verteilung des Tumorstadiums im Gesamtkollektiv

Tumorstadium		Tumorstadium stratifiziert	Prämenopausal	Postmenopausal	log rank
pT1a	35	pT1 572 (82,1%)	197 (81,1%)	375 (82,6%)	Tumorstadium stratifiziert vs. Menopausenstatus p=0,7549
pT1b	108				
pT1c	429				
pT2	112	pT2-4 114 (16,4%)	41 (16,9%)	73 (16,1%)	
pT3	0				
pT4	2				
pTx	11	11 (1,6%)	5 (2,1%)	6 (1,3%)	
Gesamt		697 (100%)	243 (100%)	454 (100%)	

5.3.3 Nodalstatus

Für die uni- und multivariaten Berechnungen wurde eine Dichotomisierung zwischen nodalnegativ und nodalpositiv vorgenommen. Der ausdifferenzierte und stratifizierte Nodalstatus ist wie folgt im Gesamtkollektiv verteilt:

Tabelle 5-3: Verteilung des Nodalstatus

Nodalstatus		Nodalstatus stratifiziert	Prämenopausal	Postmenopausal	log rank
pN0	571	Nodalnegativ 571 (81,9%)	203 (83,5%)	368 (81,1%)	Nodalstatus stratifiziert vs. Menopausenstatus p=0,4733
pN1	2	Nodalpositiv 86 (12,3%)	34 (14,0%)	52 (11,5%)	
pN1a	14				
pN1b	61				
pN2	9				
pNx	40	Unbekannt 40 (5,7%)	6 (2,5%)	34 (7,5%)	
Gesamt		697 (100%)	243 (100%)	454 (100%)	

5.3.4 Histologischer Differenzierungsgrad (Grading)

Der histologische Differenzierungsgrad wurde in drei Schichten unterteilt, die sich in ihrer Verteilung im Gesamtkollektiv signifikant unterscheiden.

Die Anzahl der unbekannten Fälle hält sich zwischen den beiden Menopausengruppen die Waage. Unter den postmenopausalen Patientinnen ist der Anteil der gut und mäßig differenzierten Karzinom signifikant höher als in der Gruppe der prämenopausalen, die einen um fast 10% erhöhten Anteil von schlecht, also G3-differenzierten Karzinomen aufweisen.

Tabelle 5-4: Verteilung des histologischen Differenzierungsgrades

Grading		Grading stratifiziert	Prämenopausal	Postmenopausal	log rank
G1	85	G1+G2 435 (62,4%)	139 (57,2%)	296 (65,2%)	Grading stratifiziert vs. Menopausenstatus p=0,0049
G2	350				
G3	145	G3 145 (20,8%)	65 (26,7%)	80 (17,6%)	
Gx	117	Unbekannt 117 (16,8%)	39 (16%)	78 (17,2%)	
Gesamt		697 (100%)	243 (100%)	454 (100%)	

5.3.5 Östrogenrezeptor- und Menopausenstatus nach Grading

Tabelle 5-5: Verteilung der Differenzierungsgrade nach ER- und Menopausenstatus

Menopausenstatus	Grading	Östrogenrezeptorstatus		Gesamt	Log rank- Test
		positiv	negativ		
Prämenopausal ^a	G1	18 (72%)	7 (28%)	25 (100%)	Grading x ER-Status x Prämenopausal p<0,0001
	G2	88 (77,9%)	25 (22,1%)	113 (100%)	
	G3	26 (40,6%)	38 (59,4%)	64 (100%)	
Postmenopausal ^b	G1	45 (75%)	15 (25%)	60 (100%)	Grading x ER-Status x Postmenopausal p=0,0002
	G2	172 (72,9%)	64 (27,1%)	236 (100%)	
	G3	39 (48,8%)	41 (51,3%)	80 (100%)	
Gesamt		388 (67,1%)	190 (32,9%)	578 (100%)	

Prä- ebenso wie postmenopausale Patientinnen mit positivem ER-Status haben signifikant häufiger gut und mäßig differenzierte Karzinome im Vergleich zu ER-negativen Patientinnen.

^a Fehlende Werte (Gx) in 39 Fällen

^b Fehlende Werte (Gx) in 78 Fällen

5.3.6 Progesteronrezeptor- und Menopausenstatus nach Grading

Tabelle 5-6: Verteilung der Differenzierungsgrade nach PR- und Menopausenstatus

Menopausenstatus	Grading	Progesteronrezeptorstatus		Gesamt	Log rank- Test
		positiv	negativ		
Prämenopausal ^c	G1	5 (20%)	20 (80%)	25 (100%)	Grading x PR-Status x Prämenopausal p=0,0011
	G2	26 (23%)	87 (77%)	113 (100%)	
	G3	30 (46,9%)	34 (53,1%)	64 (100%)	
Postmenopausal ^d	G1	23 (38,3%)	37 (61,7%)	60 (100%)	Grading x PR-Status x Postmenopausal p=0,1440
	G2	89 (37,7%)	147 (62,3%)	236 (100%)	
	G3	40 (50%)	40 (50%)	80 (100%)	
Gesamt		213 (36,9%)	365 (63,1%)	578 (100%)	

Die Verteilung in dieser Tabelle ist bemerkenswert: Unter den prämenopausalen Patientinnen mit positivem PR-Status sind 30 von 61 Karzinomen G3-differenziert, d.h. knapp 50 Prozent dieser Subgruppe. Bei negativem PR-Status sind lediglich 34 von 141 Patientinnen, also etwa ein Viertel, schlecht differenziert. Ein positiver PR-Status ist unter den prämenopausalen Patientinnen mit einem schlechten histologischen Grading assoziiert.

5.3.7 Östrogenrezeptorstatus (ER-Status)

Der Östrogenrezeptorstatus unterscheidet sich nicht signifikant zwischen den prä- und postmenopausalen Patientinnen.

Tabelle 5-7: Verteilung des Östrogenrezeptorstatus im Gesamtkollektiv

ER-Status		Prämenopausal	Postmenopausal	log rank-Test
ER positiv	481 (69,0%)	162 (66,7%)	319 (70,3%)	ER-Status vs. Menopausenstatus p=0,3277
ER negativ	216 (31,0%)	81 (33,3%)	135 (29,7%)	
Gesamt	697 (100%)	243 (100%)	454 (100%)	

^c Fehlende Werte (Gx) in 39 Fällen

^d Fehlende Werte (Gx) in 78 Fällen

5.3.8 Progesteronrezeptorstatus (PR-Status)

Auch die Verteilung des Progesteronrezeptorstatus zeigt keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

Tabelle 5-8: Verteilung des Progesteronrezeptorstatus im Gesamtkollektiv

PR-Status		Prämenopausal	Postmenopausal	log rank
PR-positiv	445 (63,8%)	164 (67,5%)	281 (61,9%)	PR-Status vs. Menopausenstatus p=0,1429
PR-negativ	252 (36,2%)	79 (32,5%)	173 (38,1%)	
Gesamt	697 (100%)	243 (100%)	454 (100%)	

5.3.9 Hormonrezeptorkombination

Tabelle 5-9: Verteilung der Hormonrezeptorkombinationen im Gesamtkollektiv

Hormonrezeptorstatus		Prämenopausal	Postmenopausal	log rank
ER+/PR+	401 (57,5%)	142 (58,4%)	259 (57,0%)	Rezeptorstatus versus Menopausenstatus p=0,0472
ER+/PR-	80 (11,5%)	20 (8,2%)	60 (13,2%)	
ER-/PR+	44 (6,3%)	22 (9,1%)	22 (4,8%)	
ER-/PR-	172 (24,7%)	59 (24,3%)	113 (24,9%)	
Gesamt	697 (100%)	243 (100%)	454 (100%)	

Weder ein positiver Östrogen- noch ein positiver Progesteronstatus ist in unserem Kollektiv mit dem Menopausenstatus assoziiert (p=0,3277 bzw p=0,1429).

Die Verteilung der insgesamt vier Hormonrezeptorkombinationen nach dem Menopausenstatus ist mit p=0,0472 jedoch signifikant unterschiedlich.

Der Häufigkeit nach sind die homogenen Kombinationen ER+/PR+ sowie ER-/PR- relativ gleich zwischen den prä- und postmenopausalen Patientinnen verteilt. Die Unterschiede zeigen sich bei der Verteilung der heterogenen Kombinationen ER+/PR- bzw. ER-/PR+.

Prämenopausale Patientinnen haben einen mehr als doppelt so hohen Anteil an ER-/PR+ Karzinomen als die Postmenopausalen (9,1% vs. 4,8%).

Der Anteil der ER+/PR-Tumore ist hingegen unter den prämenopausalen Patientinnen etwas niedriger als unter den postmenopausalen Patientinnen (13,2% vs. 8,2%).

5.3.10 Histologischer Tumortyp

Im Gesamtkollektiv findet sich eine breite Reihe verschiedener histologischer Subtypen. Die folgende Tabelle gibt der Vollständigkeit halber Auskunft über deren absolute sowie relative Verteilung in unserem Kollektiv.

Tabelle 5-10: Verteilung des histologischen Tumortyps im Gesamtkollektiv

Tumortyp	Anzahl (%)
Carcinoma solidum scirrhosum	276 (39,6%)
Carcinoma simplex	132 (18,9%)
Invasives lobuläres Ca.	79 (11,3%)
Medulläres Carcinom	45 (6,5%)
Solides und kribriiformes Ca.	27 (3,9%)
Komedocarcinom	24 (3,4%)
Tubuläres Carcinom	23 (3,3%)
Muzinöses Ca.	22 (3,2%)
Adenomatöses Carcinom	21 (3,0%)
Medullär mit lymphoidem Stroma	18 (2,6%)
Papilläres und intrazystisches Ca.	9 (1,3%)
M.Paget	3 (0,4%)
Apokrines Carcinom	2 (0,3%)
Sarkom	2 (0,3%)
Anaplastisches Carcinom	1 (0,1%)
Unbekannt	13 (1,8%)
Gesamt	697 (100%)

5.4 Zusammenfassung der Verteilungstests

Das Tumorstadium und der Nodalstatus zeigen keine signifikant unterschiedliche Verteilung zwischen den beiden menopausalen Gruppen.

Ein schlechter histologischer Differenzierungsgrad ist in der prämenopausalen Gruppe signifikant häufiger, als in der postmenopausalen (31,9% vs. 21,3%; $p=0,0049$).

Postmenopausale Patientinnen haben einen höheren Anteil von ER+/PR- Tumoren als die prämenopausalen Patientinnen (13,2% vs. 8,2%; $p=0,0472$).

Hormonrezeptorkombinationen mit positivem Progesteronrezeptoranteil bei negativem Östrogenrezeptoranteil treten hingegen in der prämenopausalen Gruppe signifikant häufiger auf (9,1% vs. 4,8%; $p=0,0472$).

Weder ein positiver Östrogen- noch ein positiver Progesteronrezeptorstatus ist in unserem Kollektiv mit dem Menopausenstatus assoziiert ($p=0,3277$ bzw $p=0,1429$).

6 ÜBERLEBENSANALYSEN

Im Folgen Kapitel soll nun anhand uni- sowie multivariater Berechnungen überprüft werden, inwiefern der Östrogen-, der Progesteron- sowie der kombinierte Rezeptorstatus für prä- sowie postmenopausale Patientinnen unabhängige Prognosefaktoren darstellen.

Zur Plausibilitätskontrolle und zur weiteren Vergleichbarkeit mit der internationalen Literatur wurden die Überlebensanalysen ebenfalls für die etablierten Prognosefaktoren Tumorstadium, Nodalstatus und Grading erstellt.

Der Übersichtlichkeit wegen wurde bei univariaten Berechnungen in Subgruppen, in denen sich der Kurvenverlauf nicht statistisch signifikant unterscheidet auf eine grafische Darstellung verzichtet.

Tabelle 6-1: Verteilung der Rezidive und Todesfälle nach Menopausenstatus und Altersklassen

		Am Leben		Verstorben		Gesamt	
		Kein Rezidiv	Rezidiv	Kein Rezidiv	Rezidiv	Kein Rezidiv	Rezidiv
Menopausenstatus							
Prämenopausal	243 (100%)	121 (49,8%)	47 (19,3%)	19 (7,8%)	56 (23,1%)	140 (57,6%)	103 (42,4%)
Postmenopausal	454 (100%)	203 (44,7%)	34 (7,5%)	125 (27,5%)	92 (20,3%)	328 (72,2%)	126 (27,8%)
Altersklassen							
≤39 Jahre	58 (100%)	26 (44,8%)	9 (15,5%)	6 (10,4%)	17 (29,3%)	32 (55,2%)	26 (44,8%)
40-44 Jahre	56 (100%)	26 (46,4%)	14 (25%)	4 (7,2%)	12 (21,4%)	30 (53,6%)	26 (46,4%)
45-49 Jahre	84 (100%)	44 (52,4%)	15 (17,9%)	5 (6,0%)	20 (23,8%)	49 (58,3%)	35 (41,7%)
50-54 Jahre	82 (100%)	52 (63,4%)	12 (14,6%)	5 (6,1%)	13 (15,9%)	57 (69,5%)	25 (30,5%)
55-59 Jahre	108 (100%)	59 (54,6%)	11 (10,2%)	11 (10,2%)	27 (25%)	70 (79,6%)	38 (35,2%)
60-69 Jahre	173 (100%)	81 (46,8%)	14 (8,1%)	47 (27,2%)	31 (17,9%)	128 (74%)	45 (26%)
70-79 Jahre	122 (100%)	32 (26,2%)	6 (4,9%)	59 (48,4%)	25 (20,5%)	91 (74,6%)	31 (25,4%)
≥80 Jahre	14 (100%)	4 (28,6%)	0 (0 %)	7 (50%)	3 (21,4%)	11 (78,6%)	3 (21,4%)
Gesamt	697 (100%)	324 (46,5%)	81 (11,6%)	144 (20,7%)	148 (21,2%)	468 (67,2%)	229 (32,8%)

6.1.1 Overall Survival nach Menopausenstatus

Tabelle 6-2 – Overall Survival im Gesamtkollektiv

	Gesamt	Am Leben	Verstorben	Median / Mittel ^e [Jahre]	Überlebensrate - Jahre nach ED				p-Wert
					5	10	15	20	
Prämeno- pausal	243 (100%)	168 (69,1%)	75 (30,9%)	19,3/ 18,0	91,1%	80,9%	76,5%	48,6%	p<0,0001 ^f
Postmeno- pausal	454 (100%)	237 (52,2%)	217 (47,8%)	17,9/ 16,5	90,0%	81,3%	65,4%	20,1%	
Gesamt kollektiv	697 (100%)	405 (58,1%)	292 (41,9%)	12,6/ 12,3					

Die Überlebenskurven für das Gesamtüberleben unterscheiden sich zwischen den beiden Gruppen signifikant, wobei das Überleben der prämenopausalen Patientinnen länger ist, als jenes der postmenopausalen. Der maßgebliche Grund für diesen Umstand dürfte in dem höheren Alter der postmenopausalen Patientinnen liegen, zumal gemäß Abbildung 6-1 die Überlebenskurven erst ab etwa zehn Jahren nach Erstdiagnose deutlich voneinander abweichen.

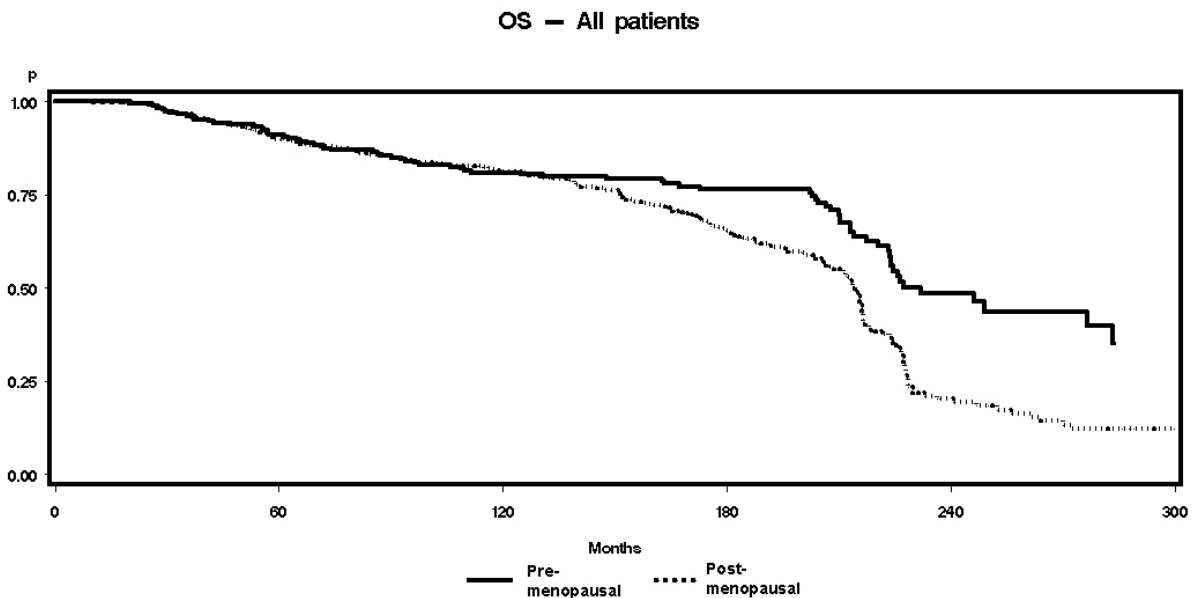


Abbildung 6-1: Overall Survival im Gesamtkollektiv nach Menopausenstatus (p<0,0001)

^e Da die mittlere Überlebenszeit stark vom Zensierungsmuster abhängt wird im Folgenden stets die mediane Überlebenszeit mit angegeben. Sie zeigt uns an welchem Zeitpunkt für 50% der Patientinnen das jeweilige Ereignis auftrat

^f Ergebnisse im Log-Rank Test: $\chi^2=16.1274$; df 1; p<0,0001

6.1.2 Time to Recurrence im Gesamtkollektiv nach Menopausenstatus

Tabelle 6-3: Rezidivfreie Überlebenszeit nach Menopausenstatus

	Gesamt	Am Leben	Rezidiv	Median / Mittel [Jahre]	Überlebensrate - Jahre nach ED				p-Wert
					5	10	15	20	
Prämeno pausal	243 (100%)	140 (57,6%)	103 (42,4%)	19,5 / 15,9	71,5%	63,1%	56,4%	48,3%	p<0,0001 ^g
Postmeno pausal	448 (100%)	328 (73,2%)	120 (26,8%)	n.a. / 13,6	82,0%	74,2%	68,7%	67,1%	
Gesamt kollektiv	691 (100%)	468 (67,7%)	223 (32,3%)						

Die rezidivfreie Überlebenszeit unterscheidet sich zwischen den prä- und den postmenopausalen Patientinnen signifikant, wobei das Outcome der postmenopausalen Patientinnen hier besser ist, wie die folgende Abbildung zeigt.

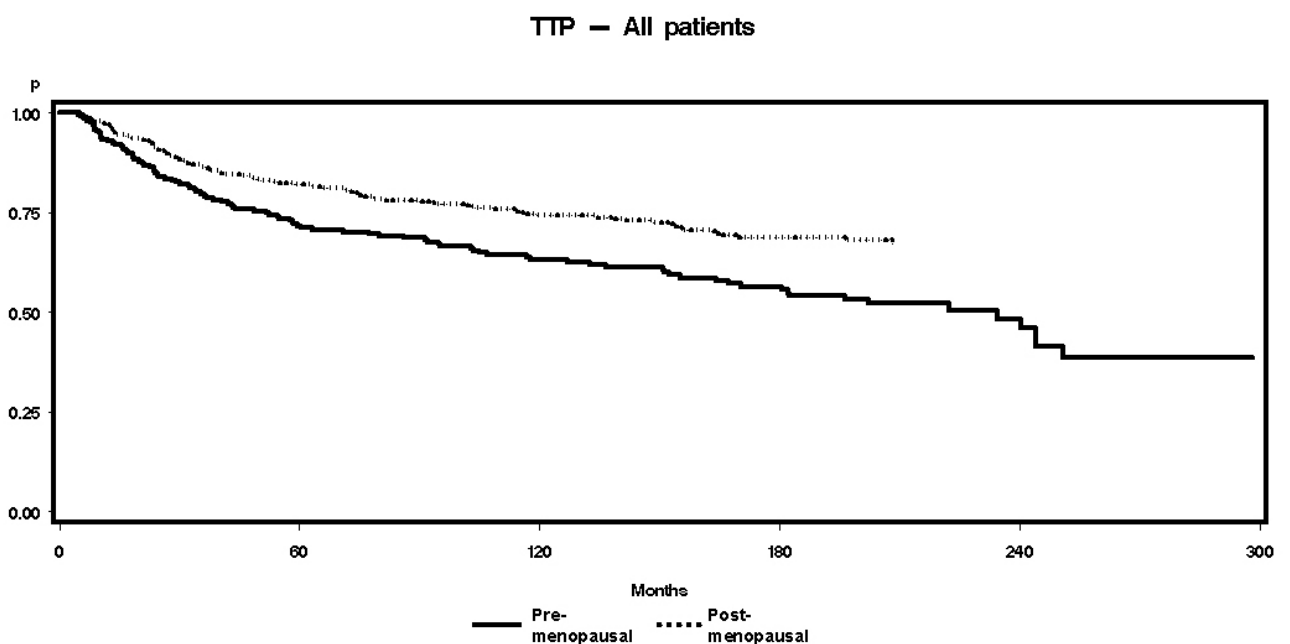


Abbildung 6-2: Rezidivfreie Zeit nach Menopausenstatus ($p<0,0001$)^h

^g Ergebnisse im Log-Rank Test: $\chi^2=14,9741$; df 1; $p=0,0001$

^h Die Beschriftung "TTP" bezieht sich auf "Time to Progression", eine Bezeichnung die während der statistischen Berechnungen synonym zur weiterhin verwendeten *Time to Recurrence* bzw. rezidivfreien Überlebenszeit verwendet wurde

6.2 Überlebensanalysen nach Tumorgröße

6.2.1 Overall Survival nach Tumorgröße

Tabelle 6-4: Gesamtüberleben nach Tumorgröße

Kollektiv	Tumor stadium	Gesamt	Am Leben	Tod	Median/ Mittel [Jahre]	Überlebensrate - Jahre nach ED				p-Wert
						5	10	15	20	
Gesamt Kollektiv	pT1	572 (100%)	347 (60,7%)	225 (39,3%)	18,2 / 16,6	90,3%	80,6%	68,3%	32,8%	p=0,1439 ⁱ
	pT2-4	114 (100%)	49 (43%)	65 (57%)	17,8 / 17,0	90,3%	83,0%	72,8%	18,9%	
	Gesamt	686 (100%)	396 (57,7%)	290 (42,3%)						
Prämeno pausal	pT1	197 (100%)	139 (70,6%)	58 (29,4%)	20,5 / 18,1	90,5%	80,0%	75,1%	52,8%	p=0,5885 ^j
	pT2-4	41 (100%)	25 (60,1%)	16 (39,0%)	18,4 / 16,1	95,1%	85,2%	82,4%	34,0%	
Postmeno pausal	pT1	375 (100%)	208 (55,5%)	167 (44,5%)	18,0 / 15,8	90,3%	80,8%	64,6%	22,4%	p=0,1968 ^k
	pT2-4	73 (100%)	24 (32,9%)	49 (67,1%)	17,1 / 15,9	87,6%	81,8%	67,5%	12,6%	

Die Tumorgröße stellt weder im Gesamtkollektiv, noch innerhalb der menopausalen Strata einen signifikanten Prognosefaktor dar.

ⁱ Ergebnisse im Log-Rank Test: $\chi^2=2,1362$; df 1; p=0,1439

^j Ergebnisse im Log-Rank Test: $\chi^2=0,2926$; df 1; p=0,5885

^k Ergebnisse im Log-Rank Test: $\chi^2=1,6662$; df 1; p=0,1968

6.2.2 Time to Recurrence nach Tumorgröße

Tabelle 6-5: Progressionsfreie Überlebenszeit nach Tumorgröße

	Tumor stadium	Gesamt	Am Leben	Rezidiv	Median/ Mittel [Jahre]	Überlebensrate - Jahre nach ED				p-Wert
						5	10	15	20	
Gesamt Kollektiv	pT1	570 (100%)	181 (31,7%)	389 (68,3%)	26,8 / 18,2	78,9%	70,9%	65,1%	58,8%	p=0,5463 ^l
	pT2-4	110 (100%)	70 (63,6%)	40 (36,4%)	n.a. / 10,2	75,3%	66,5%	59,5%	59,5%	
	Gesamt	680 (100%)	459 (67,5%)	221 (32,5%)						
Prämeno pausal	pT1	197 (100%)	113 (57,4%)	84 (42,6%)	18,5 / 15,6	71,9%	63,3%	56,4%	46,5%	p=0,7222 ^m
	pT2-4	41 (100%)	24 (58,5%)	17 (41,5%)	n.a. / 9,7	70,7%	62,5%	56,0%	56,0%	
Postmeno pausal	pT1	373 (100%)	276 (74,0%)	97 (26,0%)	n.a. / 13,7	82,5%	74,8%	69,7%	67,8%	p=0,2949 ⁿ
	pT2-4	69 (100%)	46 (66,7%)	23 (33,3%)	n.a. / 10,6	78,1%	68,9%	61,7%	61,7%	

Die Tumorgröße hat in unserer Analyse weder im Gesamtkollektiv noch innerhalb der menopausalen Strata einen signifikanten Einfluss als univariater Prognosefaktor.

^l Ergebnisse im Log-Rank Test: $\chi^2=0,3640$; df 1; p=0,5463

^m Ergebnisse im Log-Rank Test: $\chi^2=0,1264$; df 1; p=0,7222

ⁿ Ergebnisse im Log-Rank Test: $\chi^2=1,0972$; df 1; p=0,2949

6.3 Überlebensanalysen nach Nodalstatus

6.3.1 Overall Survival nach Nodalstatus

Tabelle 6-6: Gesamtüberleben nach Nodalstatus

	Nodal status	Gesamt	Am Leben	Tod	Median / Mittel [Jahre]	Überlebensrate - Jahre nach ED				p-Wert
						5	10	15	20	
Gesamt kollektiv	Nodal negativ	571 (100%)	371 (65,0%)	200 (35,0%)	18,8 / 18,8	91,6%	82,7%	70,7%	39,0%	p<0,0001 ^o
	Nodal positiv	86 (100%)	20 (73,3%)	66 (76,7%)	17,8 / 13,7	80,6%	69,1%	58,4%	8,6%	
	pNx	40 (100%)	14 (35,0%)	26 (65,0%)	17,8 / 15,6	92,5%	84,9%	74,0%	9,2%	
		697 (100%)	405 (58,1%)	292 (41,9%)						
Prämeno pausal	Nodal negativ	203 (100%)	49 (24,1%)	154 (75,9%)	23,1 / 19,0	92,5%	83,9%	80,8%	62,3%	p<0,0001 ^p
	Nodal positiv	34 (100%)	22 (64,7%)	12 (35,3%)	16,9 / 12,8	80,7%	62,5%	50,9%	10,6%	
	pNx	6 (100%)	2 (33,3%)	4 (66,7%)	18,7 / 16,5	100%	83,3%	83,3%	0%	
Postmeno pausal	Nodal negativ	368 (100%)	217 (59,0%)	151 (41,0%)	17,8 / 17,2	91,2%	82,0%	64,6%	26,2%	p=0,0651 ^q
	Nodal positiv	52 (100%)	8 (15,4%)	44 (84,6%)	18,0 / 14,0	80,4%	72,6%	62,4%	7,7%	
	pNx	34 (100%)	12 (35,3%)	22 (64,7%)	17,8 / 15,5	91,2%	85,3%	72,7%	11,1%	

Der Nodalstatus ist ein signifikanter Prognosefaktor einerseits im Gesamtkollektiv (p<0,0001; siehe Abbildung 6-3, wobei die nodalnegativen Patientinnen ein signifikant besseres Gesamtüberleben aufweisen, als die Nodalpositiven.

^o Ergebnisse im Log-Rank Test: Chi²=23,9965; df 2; p<0,0001

^p Ergebnisse im Log-Rank Test: Chi²=22,7113; df 2; p<0,0001

^q Ergebnisse im Log-Rank Test: Chi²=5,4633; df 2; p=0,0651

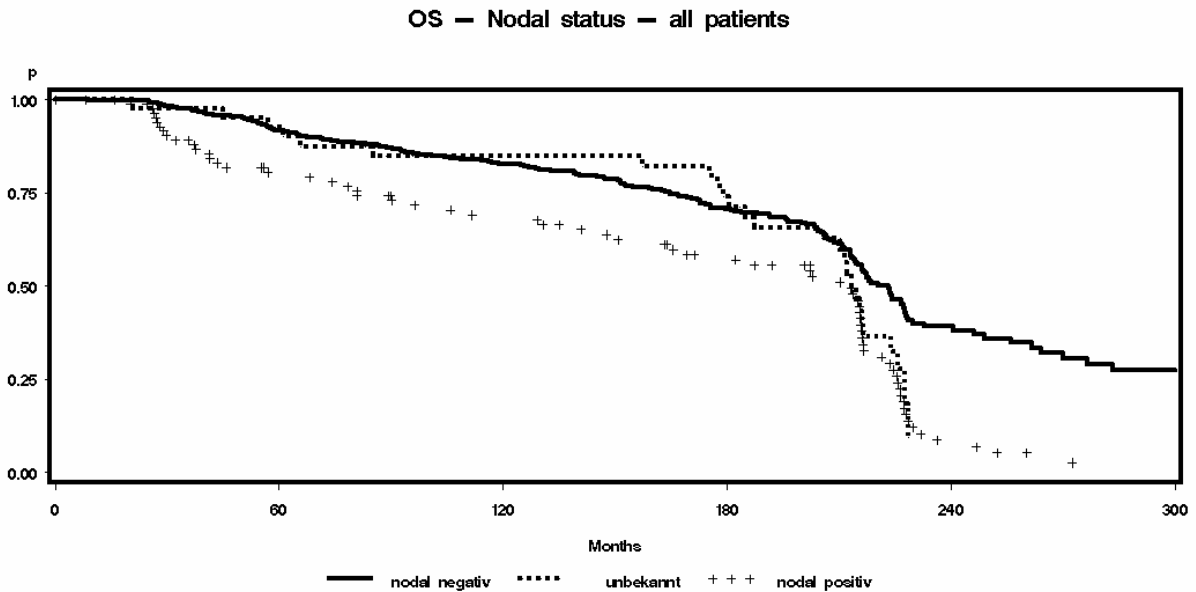


Abbildung 6-3: Overall Survival nach Nodalstatus im Gesamtkollektiv ($p < 0,0001$)

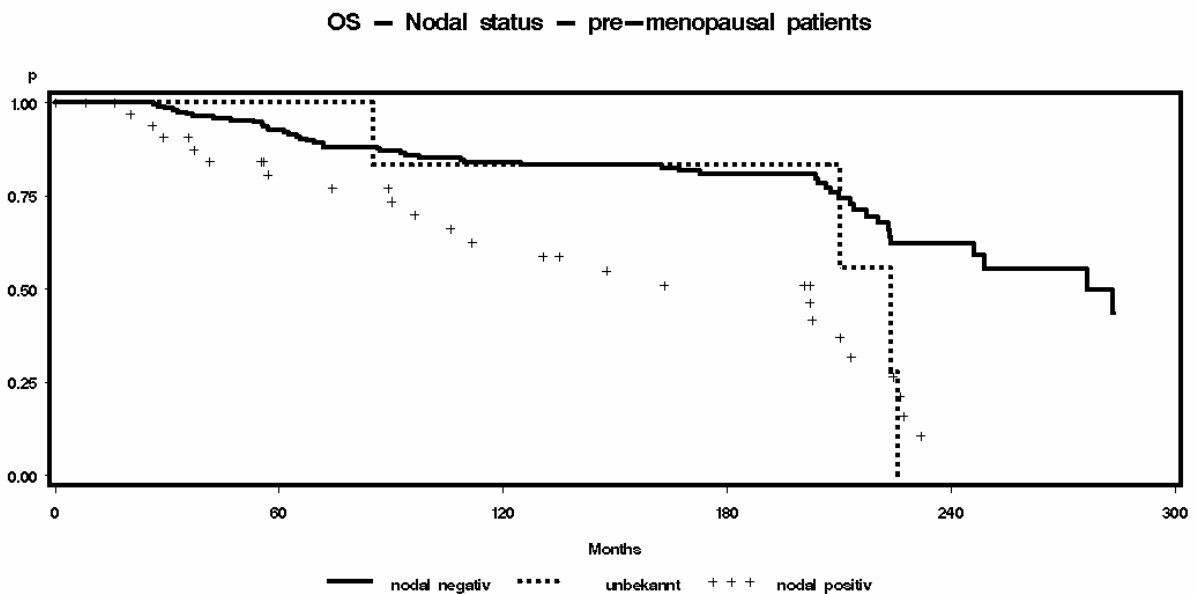


Abbildung 6-4: Overall Survival nach Nodalstatus der prämenopausalen Patientinnen ($p < 0,0001$)

Bei den prämenopausalen Patientinnen spielt der Nodalstatus ebenfalls eine signifikante Rolle als univariater Prognosefaktor für das Gesamtüberleben. Auch hier ist ein negativer Nodalstatus mit einem besseren Gesamtüberleben assoziiert.

Unter den postmenopausalen Patientinnen spielt der Nodalstatus für das *Overall Survival* keine signifikante Rolle ($p = 0,0651$).

6.3.2 Time to Recurrence nach Nodalstatus

Tabelle 6-7: Rezidivfreie Überlebenszeit nach Nodalstatus

		Gesamt	Am Leben	Rezidiv	Median / Mittel [Jahre]	Überlebensrate - Jahre nach ED				p-Wert
						5	10	15	20	
Gesamt kollektiv	Nodal negativ	568 (100%)	407 (71,7%)	161 (28,3%)	26,8 / 19,0	83,7%	75,1%	68,0%	61,6%	p<0,0001 ^r
	Nodal positiv	84 (100%)	33 (39,3%)	51 (60,7%)	4,0 / 5,7	44,5%	35,6%	33,9%	33,9%	
	pNx	39 (100%)	28 (71,8%)	11 (28,2%)	n.a. / 10,0	73,7%	73,7%	70,5%	70,5%	
	Gesamt	691 (100%)	468 (67,7%)	223 (32,3%)						
Prämeno pausal	Nodal negativ	203 (100%)	121 (59,6%)	82 (40,4%)	20,0 / 16,5	75,5%	66,2%	59,8%	50,4%	p=0,0959 ^s
	Nodal positiv	34 (100%)	17 (50,0%)	17 (50,0%)	5,9 / 6,7	51,7%	47,7%	42,4%	42,4%	
	pNx	6 (100%)	4 (66,7%)	2 (33,3%)	8,7 / 8,0	66,7%	50,0%	25,0%	n.a. ^t	
Postmeno pausal	Nodal negativ	365 (100%)	286 (78,4%)	79 (21,6%)	n.a. / 14,4	88,1%	80,0%	72,6%	70,5%	p<0,0001 ^u
	Nodal positiv	50 (100%)	16 (32,0%)	34 (68,0%)	3,8 / 4,4	39,8%	28,3%	28,3%	28,3%	
	pNx	33 (100%)	7 (26,8%)	26 (73,2%)	n.a. / 3,2	78,2%	78,2%	78,2%	n.a.	

Wie aus Tabelle 6-7: Rezidivfreie Überlebenszeit nach Nodalstatus hervor geht, ist ein negativer Nodalstatus im Gesamtkollektiv mit einem besseren rezidivfreien Überleben assoziiert (p<0,0001).

^r Ergebnisse im Log-Rank Test: Chi²=57,8656; df 2; p<0,0001

^s Ergebnisse im Log-Rank Test: Chi²=4,6896; df 2; p=0,0959

^t Längste Beobachtung in dieser Gruppe: 210 Monate

^u Ergebnisse im Log-Rank Test: Chi²=77,7956; df 2; p=0<0,0001

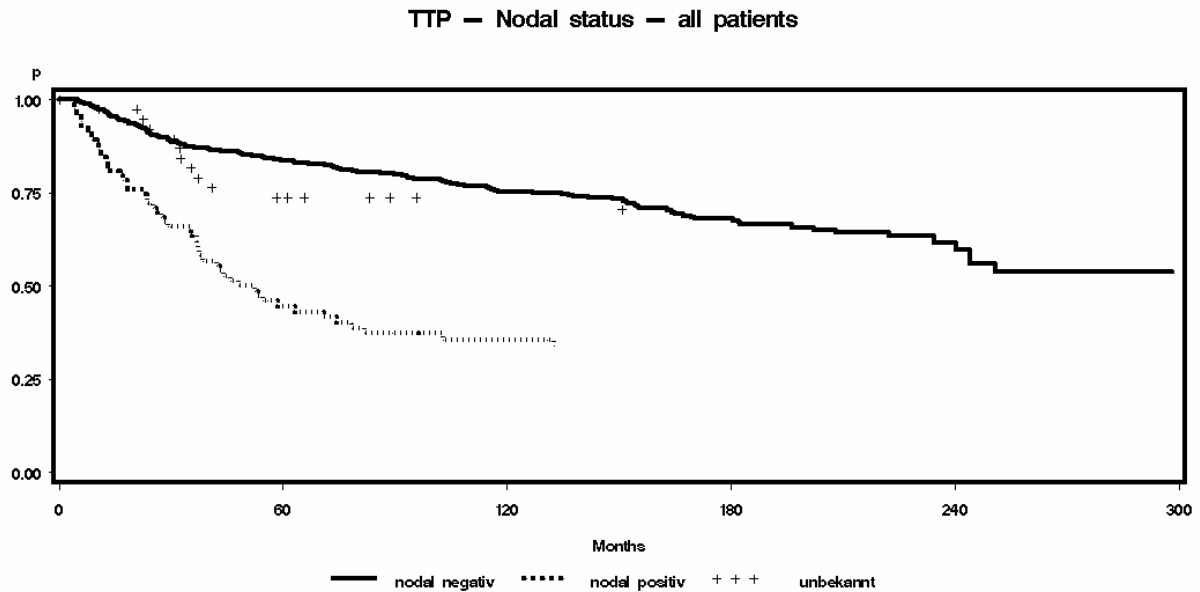


Abbildung 6-5: Rezidivfreies Überleben nach Nodalstatus im Gesamtkollektiv ($p < 0,0001$)

Dieser Effekt reproduziert sich in der Schicht der postmenopausalen Patientinnen. Auch hier ist die *Time to Recurrence* bei den Patientinnen mit negativem Nodalstatus signifikant besser, d.h. länger als bei Patientinnen mit positivem Nodalstatus.

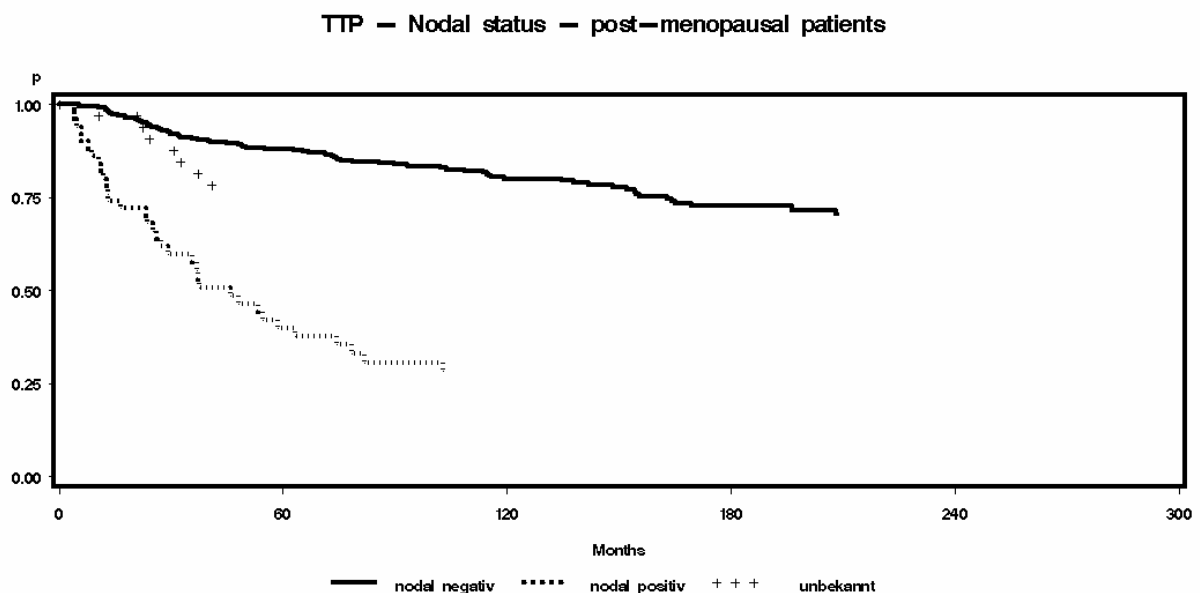


Abbildung 6-6: Rezidivfreies Überleben der postmenopausalen Patientinnen nach Nodalstatus ($p < 0,0001$)

6.4 Überlebensanalysen nach histologischem Differenzierungsgrad

6.4.1 Overall Survival nach Grading

Tabelle 6-8: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom histologischen Differenzierungsgrad

		Gesamt	Am Leben	Tod	Median / Mittel [Jahre]	Überlebensrate - Jahre nach ED				p-Wert
						5	10	15	20	
Gesamt kollektiv	G1+G2	435 (100%)	243 (55,9%)	192 (44,1%)	18,0 / 16,8	91,5%	83,5%	70,3%	30,3%	p=0,5184 ^v
	G3	145 (100%)	78 (53,8%)	67 (46,2%)	18,0 / 17,1	87,3%	77,7%	69,8%	23,3%	
	Gesamt	580 (100%)	321 (55,3%)	259 (44,7%)						
Prämeno pausal	G1+G2	139 (100%)	98 (70,5%)	41 (29,5%)	20,8 / 18,5	91,2%	84,4%	79,5%	53,3%	p=0,3127 ^w
	G3	65 (100%)	41 (63,1%)	24 (36,9%)	18,7 / 15,4	87,4%	77,8%	73,3%	36,1%	
Postmeno pausal	G1+G2	296 (100%)	151 (51%)	145 (49,0%)	17,9 / 15,9	91,6%	83,1%	66,1%	20,6%	p=0,5631 ^x
	G3	80 (100%)	43 (53,7%)	37 (46,3%)	18,0 / 15,9	87,3%	77,7%	67,0%	14,3%	

In unserem Kollektiv stellt der histologische Differenzierungsgrad in Bezug auf das Gesamtüberleben keinen signifikanten Faktor dar, auch nicht in den Strata der prä- und postmenopausalen Patientinnen.

^v Ergebnisse im Log-Rank Test: $\chi^2=0,4171$; df 1; p=0,5184

^w Ergebnisse im Log-Rank Test: $\chi^2=1,0193$; df 1; p=0,3127

^x Ergebnisse im Log-Rank Test: $\chi^2=0,3344$; df 1; p=0,5631

6.4.2 Time to Recurrence nach histologischem Differenzierungsgrad

Tabelle 6-9: Rezidivfreie Überlebenszeit nach Grading

		Gesamt	Am Leben	Rezidiv	Median / Mittel [Jahre]	Überlebensrate - Jahre nach ED				p-Wert
						5	10	15	20	
Gesamt kollektiv	G1+G2	431 (100%)	304 (70,5%)	127 (29,5%)	26,8 / 19,1	82,2%	74,4%	68,8%	64,3%	p=0,0005 ^y
	G3	143 (100%)	81 (56,6%)	62 (43,4%)	19,5 / 12,4	69,3%	58,4%	54,0%	43,6%	
	Gesamt	574 (100%)	385 (67,1%)	189 (32,9%)						
Prämeno pausal	G1+G2	139 (100%)	82 (59,0%)	57 (41,0%)	20,3 / 16,8	75,9%	67,7%	61,4%	52,7%	p=0,1886 ^z
	G3	65 (100%)	34 (52,3%)	31 (47,7%)	12,7 / 12,0	67,2%	56,8%	49,6%	37,2%	
Postmeno pausal	G1+G2	292 (100%)	222 (76,0%)	70 (24,0%)	n.a. / 14,1	85,1%	77,4%	72,4%	71,3%	p=0,0015 ^{aa}
	G3	78 (100%)	47 (60,3%)	31 (39,7%)	n.a. / 11,1	71,1%	59,9%	57,9%	54,7%	

Sehr gut und mäßig differenzierte Karzinome stellen in der univariaten Analyse einen signifikanten prognostischen Faktor für ein besseres rezidivfreies Überleben im Gesamtkollektiv dar, als schlecht, d.h. G3-differenzierte Tumore (p=0,0005; siehe Abbildung 6-7). Dieser Effekt ist in der Schicht der postmenopausalen Patientinnen reproduzierbar (p=0,0015; siehe Abbildung 6-8), nicht jedoch unter den prämenopausalen Patientinnen (p=0,1886).

^y Ergebnisse im Log-Rank Test: Chi²=11,9973; df 1; p=0,0005

^z Ergebnisse im Log-Rank Test: Chi²=1,7285; df 1; p=0,1886

^{aa} Ergebnisse im Log-Rank Test: Chi²=10,0754; df 1; p=0,0015

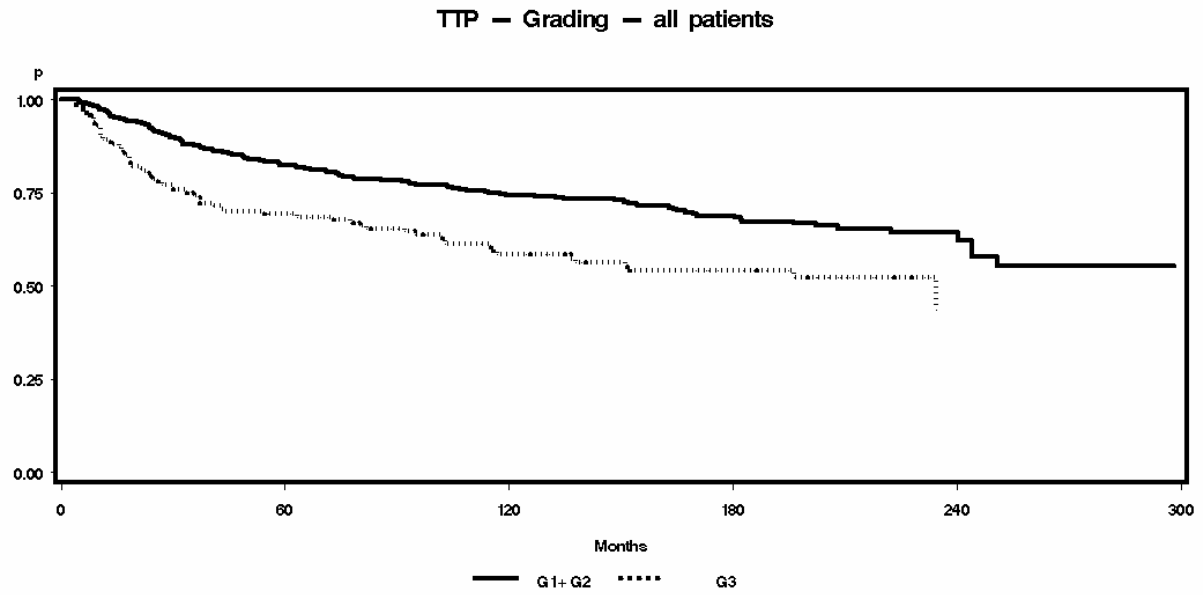


Abbildung 6-7: Rezidivfreies Überleben nach histologischem Differenzierungsgrad im Gesamtkollektiv ($p=0,0005$)

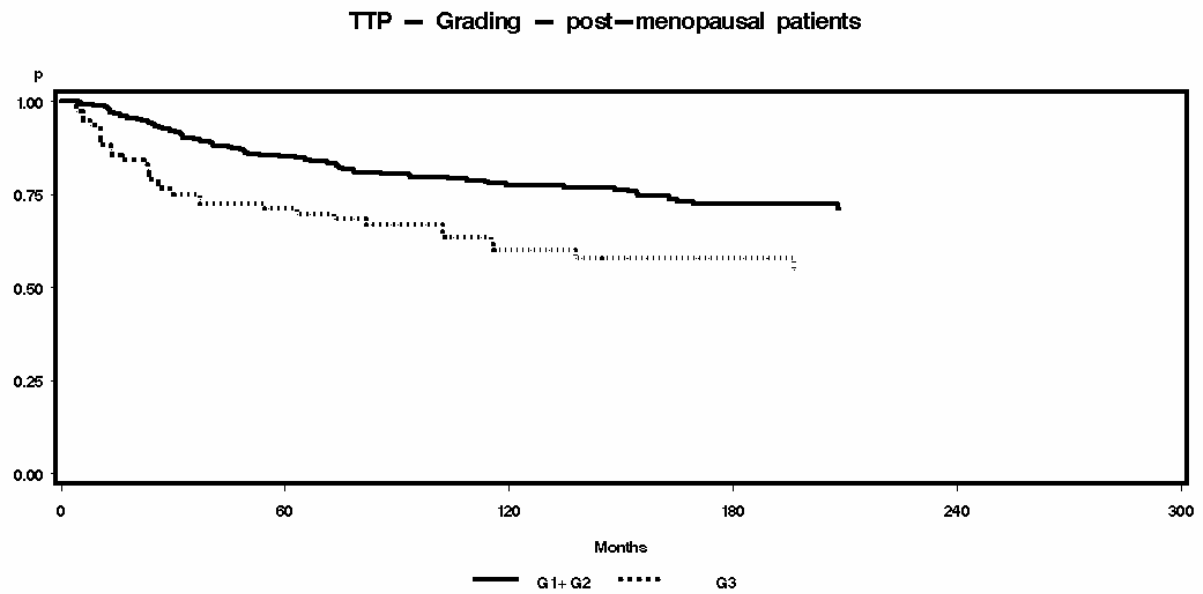


Abbildung 6-8: Time to Recurrence unter den postmenopausalen Patientinnen nach Grading ($p=0,0015$)

6.5 Überlebensanalysen nach Östrogenrezeptorstatus

6.5.1 Overall Survival nach Östrogenrezeptorstatus

Tabelle 6-10: Gesamtüberleben nach Östrogenrezeptorstatus

		Gesamt	Am Leben	Tod	Median / Mittel [Jahre]	Überlebensrate - Jahre nach ED				p-Wert
						5	10	15	20	
Gesamt- kollektiv	ER- negativ	216 (100%)	128 (59,3%)	88 (40,7%)	18,1 / 15,7	87,5%	79,9%	73,8%	22,3%	p=0,9213 ^{bb}
	ER- positiv	481 (100%)	277 (57,6%)	204 (42,4%)	18,0 / 17,7	91,6%	81,7%	67,3%	31,5%	
	Gesamt	697 (100%)	405 (58,1%)	292 (41,9%)						
Prämeno pausal	ER- negativ	81 (100%)	52 (64,2%)	29 (35,8%)	18,6 / 16,0	88,2%	78,5%	76,5%	28,5%	p=0,1671 ^{cc}
	ER- positiv	162 (100%)	116 (71,6%)	46 (28,4%)	23,1 / 18,5	92,5%	82,2%	76,5%	56,7%	
Postmeno pausal	ER- negativ	135 (100%)	76 (76,3%)	59 (23,7%)	18,0 / 15,4	87,1%	80,7%	72,0%	19,0%	p=0,4665 ^{dd}
	ER- positiv	319 (100%)	161 (50,5%)	158 (49,5%)	17,4 / 16,4	91,2%	81,5%	62,6%	20,1%	

Der Östrogenrezeptorstatus ist weder im Gesamtkollektiv noch in den Menopausenschichten ein signifikanter Prognosefaktor für das Gesamtüberleben.

^{bb} Ergebnisse im Log-Rank Test: $\chi^2=0,0098$; df 1; p=0,9213

^{cc} Ergebnisse im Log-Rank Test: $\chi^2=1,9086$; df 1; p=0,1671

^{dd} Ergebnisse im Log-Rank Test: $\chi^2=0,5303$; df 1; p=0,4665

6.5.2 Time to Recurrence nach Östrogenrezeptorstatus

Tabelle 6-11: Rezidivfreies Überleben nach Östrogenrezeptorstatus

		Gesamt	Am Leben	Rezidiv	Median / Mittel [Jahre]	Überlebensrate - Jahre nach ED				p-Wert
						5	10	15	20	
Gesamtkollektiv	ER-negativ	216 (100%)	136 (63,0%)	80 (37,0%)	n.a. / 10,1	73,5%	63,8%	57,8%	57,8%	p=0,0233 ^{ee}
	ER-positiv	475 (100%)	332 (69,9%)	143 (30,1%)	26,8 / 18,7	80,7%	73,3%	67,3%	60,1%	
		691 (100%)	468 (67,7%)	223 (32,3%)						
Prämeno pausal	ER-negativ	81 (100%)	42 (51,9%)	39 (48,1%)	12,5 / 8,8	64,4%	52,3%	45,7%	45,7%	p=0,0464 ^{ff}
	ER-positiv	162 (100%)	98 (60,5%)	64 (39,5%)	20,0 / 16,7	75,3%	68,7%	61,8%	50,8%	
Postmeno pausal	ER-negativ	135 (100%)	94 (69,6%)	41 (30,4%)	n.a. / 9,7	78,9%	70,8%	65,2%	65,2%	p=0,2073 ^{gg}
	ER-positiv	313 (100%)	234 (73,2%)	79 (26,8%)	n.a. / 13,9	83,4%	75,6%	70,1%	67,8%	

Der Östrogenrezeptorstatus stellt sich in der univariaten Analyse für das rezidivfreie Überleben als signifikanter prognostischer Faktor im Gesamtkollektiv dar (p=0,0233; siehe Abbildung 6-9). Patientinnen mit ER-positiven Karzinomen haben dabei ein signifikant besseres rezidivfreies Überleben, als jene mit negativem Östrogenrezeptorstatus.

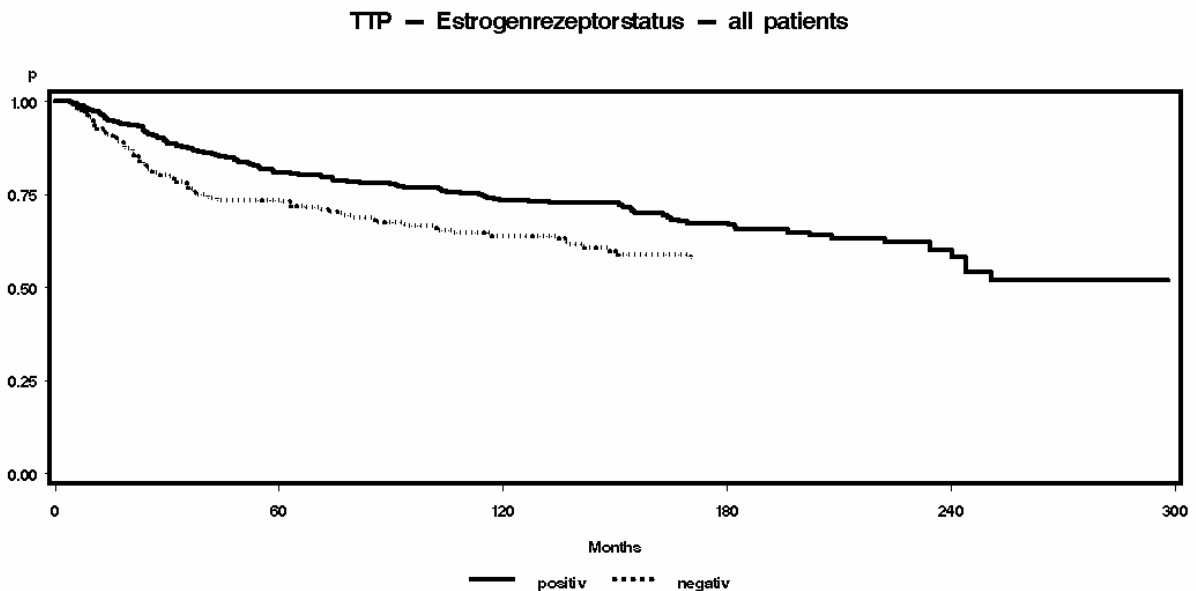


Abbildung 6-9: Time to Recurrence nach Östrogenrezeptorstatus im Gesamtkollektiv (p=0,0233)

^{ee} Ergebnisse im Log-Rank Test: $\chi^2=5,1425$; df 1; p=0,0233

^{ff} Ergebnisse im Log-Rank Test: $\chi^2=3,9667$; df 1; p=0,0464

^{gg} Ergebnisse im Log-Rank Test: $\chi^2=1,5905$; df 1; p=0,2073

Das bessere Outcome im rezidivfreien Überleben reproduziert sich insbesondere unter den östrogenrezeptor-positiven, prämenopausalen Patientinnen ($p=0,0464$). Innerhalb der postmenopausalen Gruppe unterscheiden sich die Überlebenskurven nicht signifikant ($p=0,2073$)

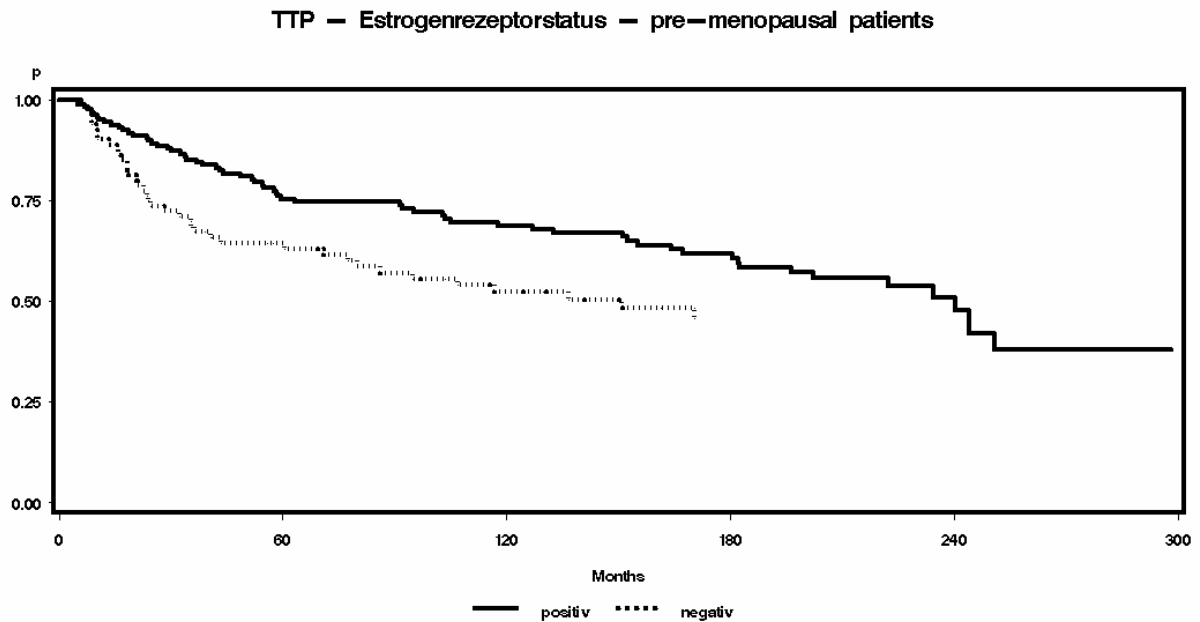


Abbildung 6-10: Time to Recurrence unter den prämenopausalen Patientinnen nach Östrogenrezeptorstatus ($p=0,0464$)

6.6 Überlebensanalysen nach Progesteronrezeptorstatus

6.6.1 Overall Survival nach Progesteronrezeptorstatus

Tabelle 6-12: Gesamtüberleben nach Progesteronrezeptorstatus

		Gesamt	Am Leben	Tod	Median / Mittel [Jahre]	Überlebensrate - Jahre nach ED				p-Wert
						5	10	15	20	
Gesamt kollektiv	PR-negativ	252 (100%)	150 (59,5%)	102 (40,5%)	18,6 / 16,4	90,7%	81,1%	76,8%	22,6%	p=0,6060 ^{hh}
	PR-positiv	445 (100%)	255 (57,3%)	190 (42,7%)	17,9 / 17,7	90,1%	81,2%	65,4%	32,6%	
	Gesamt	697 (100%)	405 (58,1%)	292 (41,9%)						
Prämeno pausal	PR-negativ	79 (100%)	50 (63,1%)	29 (36,9%)	18,7 / 16,2	92,0%	79,4%	77,3%	29,7%	p=0,2141 ⁱⁱ
	PR-positiv	164 (100%)	118 (72,0%)	46 (28,0%)	23,1 / 18,5	90,6%	81,6%	76,2%	58,1%	
Postmeno pausal	PR-negativ	173 (100%)	100 (57,8%)	73 (42,2%)	18,2 / 16,2	90,0%	81,7%	76,4%	18,5%	p=0,0828 ^{jj}
	PR-positiv	281 (100%)	137 (48,8%)	144 (51,2%)	17,0 / 16,2	89,9%	81,0%	59,2%	20,0%	

Der Progesteronrezeptorstatus als univariater Prognosefaktor spielt weder im Gesamtkollektiv (p=0,6060) noch unter den prä- (p=0,2141) bzw postmenopausalen (p=0,0828) Patientinnen eine statistisch signifikante Rolle für das *Overall Survival*.

^{hh} Ergebnisse im Log-Rank Test: Chi²=0,2661; df 1; p=0,6060

ⁱⁱ Ergebnisse im Log-Rank Test: Chi²=1,5436; df 1; p=0,2141

^{jj} Ergebnisse im Log-Rank Test: Chi²=3,0097; df 1; p=0,0828

6.6.2 Time to Recurrence nach Progesteronrezeptorstatus

Tabelle 6-13: Rezidivfreies Überleben nach Progesteronrezeptorstatus

		Gesamt	Am Leben	Rezidiv	Median / Mittel [Jahre]	Überlebensrate - Jahre nach ED				p-Wert
						5	10	15	20	
Gesamt kollektiv	PR-negativ	252 (100%)	165 (65,5%)	87 (34,5%)	n.a. / 13,7	74,5%	67,2%	60,8%	53,2%	p=0,1463 ^{kk}
	PR-positiv	439 (100%)	303 (69,0%)	136 (31,0%)	26,8 / 18,6	80,7%	72,3%	66,4%	60,8%	
		691 (100%)	468 (67,7%)	223 (32,3%)						
Prämeno pausal	PR-negativ	79 (100%)	40 (50,6%)	39 (49,4%)	12,6 / 11,3	62,1%	54,1%	47,3%	35,6%	p=0,0300 ^{ll}
	PR-positiv	164 (100%)	100 (57,6%)	64 (42,4%)	20,3 / 16,9	76,2%	67,7%	61,9%	54,0%	
Postmeno pausal	PR-negativ	173 (100%)	125 (72,3%)	48 (27,7%)	n.a. / 9,9	80,0%	73,2%	68,6%	68,6%	p=0,6369 ^{mm}
	PR-positiv	275 (100%)	203 (73,8%)	72 (26,4%)	n.a. / 13,8	83,3%	74,9%	68,9%	66,2%	

In Bezug auf das rezidivfreie Überleben ist der Progesteronrezeptorstatus für die prämenopausalen Patientinnen ein statistisch signifikanter Faktor: Prämenopausale Patientinnen mit einem positiven Progesteronrezeptorstatus haben ein signifikant besseres Outcome, als prämenopausale Patientinnen mit negativem PR-Status (p=0,0300; siehe Abbildung 6-11).

Innerhalb der postmenopausalen Gruppe unterscheidet sich die rezidivfreie Überlebenszeit nicht signifikant (p=0,639).

^{kk} Ergebnisse im Log-Rank Test: Chi²=2,1103; df 1; p=0,1463

^{ll} Ergebnisse im Log-Rank Test: Chi²=4,7067; df 1; p=0,0300

^{mm} Ergebnisse im Log-Rank Test: Chi²=0,2228; df 1; p=0,6369

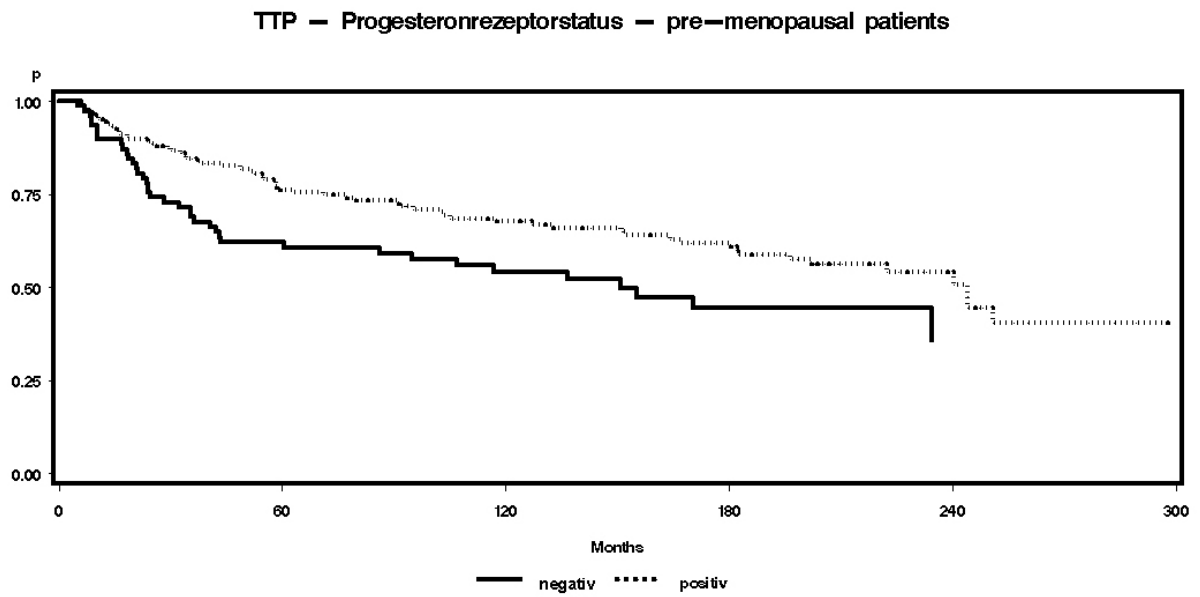


Abbildung 6-11: Time to Recurrence nach Progesteronrezeptorstatus unter den prämenopausalen Patientinnen (p=0,0300)

6.7 Überlebensanalysen nach Hormonrezeptorkombination

Zur weiteren Differenzierung erfolgte eine univariate Analyse der Überlebenszeiten nach den vier möglichen Kombinationen aus Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus.

6.7.1 Overall Survival nach Hormonrezeptorkombination

Tabelle 6-14: Gesamtüberleben nach Hormonrezeptorstatuskombination

		Gesamt	Am Leben	Tod	Median / Mittel [Jahre]	Überlebensrate - Jahre nach ED				p-Wert
						5	10	15	20	
Gesamt kollektiv	ER+/ PR+	401 (100%)	228 (56,9%)	173 (43,1%)	17,9 / 17,8	90,5%	81,7%	65,7%	33,1%	p=0,7955 ⁿⁿ
	ER+/ PR-	80 (100%)	49 (61,3%)	31 (38,7%)	18,9 / 16,8	97,4%	816%	77,7%	22,9%	
	ER-/ PR+	44 (100%)	27 (61,4%)	17 (38,6%)	17,2 / 14,2	86,9%	75,7%	62,9%	41,3%	
	ER-/ PR-	172 (100%)	101 (58,7%)	71 (41,3%)	18,2 / 15,9	87,7%	80,8%	76,3%	22,5%	
	Gesamt	697 (100%)	405 (58,1%)	292 (41,9%)						
Prämeno pausal	ER+/ PR+	142 (100%)	102 (71,8%)	40 (28,2%)	23,1 / 18,7	91,6%	83,2%	77,0%	59,2%	p=0,4067 ^{oo}
	ER+/ PR-	20 (100%)	14 (70%)	6 (30%)	18,9 / 15,4	100%	75,0%	75,0%	37,5%	
	ER-/ PR+	22 (100%)	16 (72,7%)	6 (27,3%)	17,3 / 13,7	83,3%	70,5%	70,5%	47,0%	
	ER-/ PR-	59 (100%)	36 (61,0%)	23 (39%)	18,6 / 16,3	89,7%	80,9%	78,3%	27,6%	
Postmeno pausal	ER+/ PR+	259 (100%)	126 (48,7%)	133 (51,3%)	17,0 / 16,2	89,9%	81,0%	59,3%	20,2%	p=0,3671 ^{pp}
	ER+/ PR-	60 (100%)	35 (58,3%)	25 (41,7%)	18,8 / 16,8	96,6%	83,6%	78,6%	17,1%	
	ER-/ PR+	22 (100%)	11 (50%)	11 (50%)	16,3 / 14,1	90,2%	80,2%	57,6%	18,0%	
	ER-/ PR-	113 (100%)	65 (57,5%)	48 (42,5%)	18,1 / 15,6	86,6%	80,7%	75,1%	19,6%	

ⁿⁿ Ergebnisse im Log-Rank Test: $\chi^2=1,0238$; df 3; p=0,7955

^{oo} Ergebnisse im Log-Rank Test: $\chi^2=2,9036$; df 3; p=0,4067

^{pp} Ergebnisse im Log-Rank Test: $\chi^2=3,1634$; df 3; p=0,3671

Es zeigt sich, dass die verschiedenen Hormonrezeptorkombinationen weder im Gesamtkollektiv noch innerhalb der Menopausenstrata mit einem signifikant unterschiedlichen *Overall Survival* assoziiert sind.

6.7.2 Time to Recurrence nach Hormonrezeptorstatus

Tabelle 6-15: Time to Recurrence nach Hormonrezeptorstatus

		Gesamt	Am Leben	Pro gress	Median / Mittel [Jahre]	Überlebensrate - Jahre nach ED				p-Wert
						5	10	15	20	
Gesamt kollektiv	ER+/ PR+	395 (100%)	272 (68,9%)	123 (31,1%)	26,8 / 18,6	80,8%	73,0%	66,6%	60,6%	p=0,1016 ^{qq}
	ER+/ PR-	80 (100%)	60 (75,0%)	20 (25,0%)	19,5 / 15,3	80,1%	75,7%	72,4%	36,2%	
	ER-/ PR+	44 (100%)	31 (70,5%)	13 (29,5%)	n.a. / 6,4	80,7%	64,6%	64,6%	64,6%	
	ER-/ PR-	172 (100%)	105 (61,1%)	67 (38,9%)	n.a. / 10,0	71,9%	63,5%	56,0%	56,0%	
	Gesamt	691 (100%)	468 (67,7%)	223 (32,3%)						
Prämeno pausal	ER+/ PR+	142 (100%)	86 (60,6%)	56 (39,4%)	20,4 / 17,1	76,6%	69,4%	63,0%	54,5%	p=0,1484 ^{rr}
	ER+/ PR-	20 (100%)	12 (60,0%)	8 (40,0%)	12,9 / 12,4	65,0%	65,0%	48,8%	0%	
	ER-/ PR+	22 (100%)	14 (63,6%)	8 (36,4%)	n.a. / 5,3	75,6%	52,9%	52,9%	n.a. ^{ss}	
	ER-/ PR-	59 (100%)	28 (47,5%)	31 (52,5%)	11,4 / 8,7	61,0%	51,4%	43,1%	43,1%	
Postmeno pausal	ER+/ PR+	253 (100%)	186 (73,5%)	67 (26,5%)	n.a. / 13,8	83,1%	74,9%	68,4%	65,5%	p=0,3665 ^{tt}
	ER+/ PR-	60 (100%)	48 (80,0%)	12 (20,0%)	n.a. / 5,7	84,4%	78,9%	78,9%	78,9%	
	ER-/ PR+	22 (100%)	17 (77,3%)	5 (22,7%)	n.a. / 6,8	85,7%	74,3%	74,3%	74,3%	
	ER-/ PR-	113 (100%)	77 (68,1%)	36 (31,9%)	n.a. / 9,5	77,6%	70,2%	63,4%	63,4%	

^{qq} Ergebnisse im Log-Rank Test: $\chi^2=6,2161$; df 3; p=0,1016

^{rr} Ergebnisse im Log-Rank Test: $\chi^2=5,3427$; df 3; p=0,1484

^{ss} Längste Beobachtungszeit in dieser Gruppe: 228 Monate

^{tt} Ergebnisse im Log-Rank Test: $\chi^2=3,1674$; df 3; p=0,3665

Keine der vier Rezeptorkombinationen erreicht in unserer Untersuchung signifikante prognostische Relevanz für die rezidivfreie Überlebenszeit, auch nicht innerhalb der prä- und postmenopausalen Gruppen. Es zeigt sich jedoch, dass in den kleinen Subkollektiven die Überlebensraten mit der Dauer der Nachbeobachtung kaum noch messbar sind.

6.8 Multivariate Analyse des Gesamtüberlebens

Die univariaten Analysen haben ergeben, dass mehrere Variablen signifikanten Einfluss auf die prognostischen Berechnungen haben.

Zur Überprüfung dieses Umstandes haben wir für beide Zielgrößen, also *Overall Survival*, und *Time to Recurrence* ein multivariates Modell erstellt und einer Cox Regressionsanalyse unterzogen.

Als methodische Einschränkung sei erwähnt, dass die Cox Regression davon ausgeht, dass die untersuchten prognostischen Variablen im zeitlichen Verlauf konstanten Einfluß haben – oder auch nicht. Wie im Diskussionsteil erwähnt bestehen Hinweise, dass die prognostische Bedeutung des Östrogenrezeptorstatus im zeitlichen Verlauf unterschiedlich ist.

Die Dichotomisierung der Variablen erfolgte folgendermaßen:

„Alter“ :	Jünger oder gleich 50 Jahre versus älter als 50 Jahre
„Menopausenstatus“:	Prämenopausal versus postmenopausal
„Grading“:	G1 (sehr gut) und G2(mäßig) versus G3 (schlecht differenziert)
ER-Status:	Positiv versus negativ
PR-Status:	Positiv versus negativ

Zur Interpretation der Ergebnisse gehen wir davon aus, dass die Kovariaten im Modell mit einem bestimmten Risiko („hazard“) korrelieren. Diese Korrelation kann zwei Dimensionen annehmen („hazard ratio“), wobei ein positiver Wert eine schlechtere Prognose impliziert und eine negative hazard ratio einen protektiven Effekt annehmen läßt.

Tabelle 6-16 Multivariate Cox-Regression des Overall Survival (Globale Null-Hypothese $p < 0,0001$)

	Anzahl n der Patientinnen	Anzahl der zensierten Fälle	Anzahl der Ereignisse
Gesamt	580 (100%)	321 (55,3%)	259 (44,7%)

Variable	Chi ²	p-wert	Hazard Ratio
Alter	14,3451	p=0,0002	1,032
Menopausenstatus	0,0215	p=0,8834	0,967
Grading	3,6175	p=0,0572	1,209
ER-Status	0,3289	p=0,5563	1,110
PR-Status	2,2055	p=0,1375	1,296

Im Modell für das Gesamtüberleben stellt sich lediglich das Alter als signifikanter Prognosefaktor dar mit einem p-Wert von 0,0002 und einer Hazard Ratio von 1,032.

Dieses Ergebnis ist gut vereinbar mit der univariaten Analyse, in der die prämenopausalen Patientinnen ein besseres Gesamtüberleben aufweisen, als die postmenopausalen.

Der Test auf die globale Null-Hypothese war mit einem p-Wert von $< 0,0001$ signifikant, weist also darauf hin, dass zwischen den Kovariaten im Modell primär keine Beziehung besteht.

Tabelle 6-17: Cox-Regression zur rezidivfreien Überlebenszeit (Globale Null-Hypothese $p = 0,0005$)

	Anzahl n der Patientinnen	Anzahl der zensierten Fälle	Anzahl der Ereignisse
Gesamt	574 (100%)	385 (67,1%)	189 (32,9%)

Variable	Chi ²	p-wert	Hazard Ratio
Alter	0,7170	0,3971	0,992
Menopausenstatus	1,3993	0,2368	0,745
Grading	5,9535	0,0147	1,347
ER-Status	0,1699	0,6802	1,089
PR-Status	0,2600	0,6101	0,902

Im Modell für die Untersuchung der Kovariaten auf die *Time to Recurrence* ergibt allein das Grading einen signifikanten prognostischen Wert mit einer HR von 1,347 ist konsistent zu den bisherigen Ergebnissen ein Grading der Grade G1 und G2 mit einer besseren Prognose vergesellschaftet.

7 DISKUSSION

7.1 Die prognostische Bedeutung des Hormonrezeptorstatus

Der Hormonrezeptorstatus ist als prädiktiver sowie als prognostischer Faktor für das rezidivfreie, wie auch für das Gesamtüberleben von Brustkrebspatientinnen seit vielen Jahren etabliert.

Die Debatte über den prädiktiven Wert des Östrogenrezeptorstatus beim Mammakarzinom ging der Diskussion um den prognostischen Stellenwert ein paar Jahre voraus. Seit Mitte der 1970er Jahre wurde der Hormonrezeptorstatus als der erste Biomarker beim Mammakarzinom für das Ansprechen auf eine adjuvante Antihormontherapie untersucht.¹⁹⁹

Kurz darauf entwickelte sich die Diskussion um den prognostischen Wert des Hormonrezeptorstatus beim Mammakarzinom. Ende der 70er Jahre des vergangenen Jahrhunderts kamen Knight et al in ihrer retrospektiven Auswertung von 145 Mammakarzinompatientinnen zu dem Schluss, dass Karzinome mit geringer Östrogenrezeptordichte, d.h. unter 10 fmol/mg Zytosolprotein, mit einem verkürzten rezidivfreien Überleben assoziiert sind, insbesondere bei prämenopausalen Patientinnen.²⁰⁰ Zwar hatte die Arbeit von Knight et al einige Schwächen, wie ein kleines Kollektiv^{uu} (n=145), ein kurzes Follow-Up und nur wenige Ereignisse, jedoch wurden ihre Ergebnisse in der folgenden Flut von Publikationen zu diesem Thema grundsätzlich bestätigt. Es gilt inzwischen als anerkannt, dass ein positiver Hormonrezeptorstatus mit einem Vorteil für das rezidivfreie sowie Gesamtüberleben einher geht.^{12;201-204}

Seit Mitte der 90er Jahre hat sich die adjuvante Systemtherapie mit Tamoxifen weitreichend etabliert. Es konnte gezeigt werden, dass eine Therapie mit Tamoxifen über fünf Jahre bei Patientinnen mit positivem Östrogenrezeptorstatus aller Altersklassen das Auftreten lokoregionärer Rezidive sowie signifikant reduziert. Dieser protektive Effekt der Tamoxifentherapie zeigt sich vor allem in den ersten vier Jahren nach Diagnosestellung, er wirkt zudem auch über das fünfte Jahr der Nachbeobachtung hinaus, nimmt aber nicht mehr weiter zu. Die Senkung der Mortalität durch Tamoxifen bleibt hochsignifikant auch nach den ersten vier Jahren Nachbeobachtung.^{104;161}

Da zur Bestimmung prognostischer Faktoren definitionsgemäß der Verlauf einer Krankheit ohne systemische Therapie analysiert werden sollte, führte die seitdem stark verbreitete Anwendung der adjuvanten Antihormontherapie mit Tamoxifen zur grundsätzlich

^{uu} Im folgenden Kapitel werden die Attribute für Patientenkollektive wie folgt verwendet: Bis 60 Fälle – sehr klein; 61-150 Fälle klein; 151-500 Fälle mittel; 501-2000 Fälle mittelgroß; 2001-10000 Fälle groß; >10000 sehr groß

erfreulichen Reduzierung der Patientinnenzahlen, die zur Bestimmung der prognostischen Relevanz untersucht werden konnten. In der Literatur ist nun mit der Zeit eine Verwässerung der Begrifflichkeiten „prognostische“ und „prädiktive“ Relevanz zu beobachten, da teilweise auch systemisch therapierte Patientinnen in die Berechnungen zur prognostischen Relevanz eingeschlossen werden.¹²⁻¹⁴

Innerhalb des letzten Jahrzehnts begann sich abzuzeichnen, dass die prädiktive Relevanz des Hormonrezeptorstatus seiner prognostischen Relevanz weit überlegen ist. So wurde der Östrogenrezeptorstatus schließlich auf dem St. Gallen Consensus Panel 2005 als Risikofaktor aus der Risikoklassifizierung heraus genommen und nur noch als prädiktiver Marker, nicht mehr als Prognosefaktor, geführt.^{73;203}

7.1.1 Die prognostische Bedeutung des ER-Status ist zeitabhängig

Bereits Mitte der 80er Jahre des vergangenen Jahrhunderts beschrieben Adami et al, dass der protektive Effekt eines positiven Hormonrezeptorstatus auf das *Disease Free Survival* seine maximale Ausprägung nach zwei Jahren ab Diagnosestellung erhält, um sich im Verlauf der weiteren Beobachtung zu relativieren.⁵⁹ Dieser Umstand wurde zeitnah von Raemaekers et al bestätigt.²⁰⁵

1998 wurde diese Diskussion durch einen Beitrag von Hilsenbeck et al mittels eines großen Patientenkollektivs (n=2873) ergänzt. Sie konnten zeigen, dass ein positiver ER-Status nur innerhalb der ersten drei Jahre nach Diagnosestellung protektiv gegen die Entwicklung eines Rezidivs ist, danach verkehrt sich dieser Effekt ins Gegenteil. Sie führen dieses Phänomen nicht auf die endokrine Therapie zurück, da es sich ebenso bei Patientinnen ohne adjuvante systemische Therapie reproduzierte.⁶⁰

Auch in aktuelleren Arbeiten findet die sich ändernde prognostische Relevanz des Hormonrezeptorstatus Erwähnung. Takeuchi et al dokumentieren 2005, dass der ER-Status ein signifikanter Prognosefaktor in den ersten zweieinhalb Jahren nach Diagnosestellung ist, danach aber seine Signifikanz verliert.¹³

Die ebenfalls 2005 veröffentlichte Metaanalyse der EBCTCG beschreibt den Umstand, dass bei Patientinnen mit dem gleichen Nodalstatus ohne Systemtherapie die brustkrebspezifische Überlebensrate in der Gruppe der ER-positiven Patientinnen zwar etwa doppelt so hoch während der ersten fünf Jahre Nachbeobachtung ist, dieser Effekt aber im Verlauf der Nachbeobachtung abnimmt und sich nach 15 Jahren Nachbeobachtung angeglichen hat. So kommen die Autoren zu der Schlussfolgerung, dass die 15-Jahresüberlebensrate

weitestgehend unabhängig vom Östrogenrezeptorstatus ist.⁶

Ähnliches dokumentieren Bentzon et al 2007 für das Gesamtüberleben. ER-positive Patientinnen hätten nur in den ersten fünf Jahren nach Diagnosestellung ein etwas besseres Outcome bezüglich des Gesamtüberlebens. Im weiteren Verlauf zeigte sich für die Gruppe der ER-negativen Patientinnen ein statistisch signifikanter Vorteil.⁷

Weitere Studien zeigen: Frauen mit ER-positiven Tumoren im UICC-Stadium 1 hatten nach fünf Jahren Nachbeobachtung eine um fünf bis zehn Prozent geringere Wahrscheinlichkeit für ein Rezidiv als jene mit ER-negativen Tumoren.^{9;55-58} Mit zunehmender Dauer der Nachbeobachtung marginalisiert sich der Vorteil durch den ER-positiven Status jedoch und verschwindet schließlich ganz.^{6;59-61}

In unserem Kollektiv hingegen ergab sich nach fast 13 Jahren durchschnittlichen Nachbeobachtungszeitraumes kein signifikanter Unterschied im *Overall Survival* der Patientinnen bezüglich des ER-Status. Beim progressionsfreien Überleben zeigt sich, dass sowohl im Gesamtkollektiv das Outcome der ER-positiven Patientinnen besser ist und dies insbesondere für die prämenopausalen Patientinnen zuzutreffen scheint. Eine zeitabhängige Veränderung oder Annäherung der Überlebenskurven war nicht reproduzierbar.

7.1.2 Die prognostische Bedeutung des PR-Status

Ende der siebziger Jahre war die Bestimmung des Östrogenrezeptors bei Brustkrebs im klinischen Alltag international etabliert, wohingegen der Progesteronrezeptor nicht Teil der klinischen Routine war. Anfang der achtziger Jahre rückte der Progesteronrezeptorstatus in der Diskussion zunehmend in den Focus. Inzwischen hat sich ein positiver Progesteronrezeptorstatus als Prognosefaktor für ein verbessertes rezidivfreies Überleben etabliert und wird in der klinischen Routinediagnostik mitbestimmt.²⁰⁶ Der PR-Status ist heute in erster Linie als Surrogatmarker etabliert, der prädiktive Aussagekraft für das Ansprechen auf eine Hormontherapie, insbesondere auch in der metastasierten Situation, besitzt.^{5;207}

Ein positiver PR-Status bei gleichzeitig negativem ER-Status wird signifikant häufiger bei jungen bzw. prämenopausalen Patientinnen beobachtet.²⁰⁸

Einige Autoren schreiben dem PR-Status eine höhere prognostische Aussagekraft, als dem ER-Status zu, insbesondere in Hinblick auf das rezidiv- und zum Teil auch für das fernmetastasenfreie Überleben.^{206;209-212} Im Gegensatz zum ER-Status scheint die prognostische Bedeutung des PR-Status nicht zeitabhängig zu sein.²¹³

Bernoux et al beschreiben im Jahr 1998 an einem 3000 Patientinnen umfassenden Kollektiv,

dass prämenopausale Patientinnen signifikant häufiger ER-/PR+ Tumore haben, wobei sie im Vergleich zu den ER-/PR-negativen Patientinnen ein kürzeres Disease Free Intervall sowie auch Gesamtüberleben aufweisen. Dieser Effekt relativiert sich jedoch nach etwa 10 Jahren Nachbeobachtung.²⁰⁴

In unserem Kollektiv zeigt sich, dass ER-/PR+ Tumore bei den prämenopausalen Patientinnen ebenfalls signifikant häufiger vorkommen (9,1% vs. 4,8%; $p=0,0472$).

Grann et al beobachtete in ihrer sehr großen Kohortenstudie mit über 200 000 Patientinnen aus dem Jahr 2005 keinen signifikanten Nachteil im Gesamtüberleben für Patientinnen mit ER-/PR+ Karzinomen, jedoch signifikante Nachteile im brustkrebspezifischen Überleben für Patientinnen mit doppelt negativem Hormonrezeptorstatus.

Nach mehr als 10 Jahren Nachbeobachtung gleichen sich die Überlebenskurven der Patientinnen mit positivem PR-Status bei negativem ER-Status den Überlebenskurven der Patientinnen mit doppelt positivem Rezeptorstatus (ER+/PR+) an. Kritisch bleibt anzumerken, dass Grann et al keine Angaben zu systemischen adjuvanten Therapien machen, letztendlich also unklar bleibt, ob es sich hier um originär prognostische oder prädiktive Daten handelt.⁹

Unter unseren Patientinnen zeigt sich weder im Gesamtkollektiv noch innerhalb der menopausalen Strata ein statistisch signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben zwischen positivem und negativem PR-Status (PR-positiv vs. PR-negativ: $p_{\text{Gesamtkollektiv}}=0,6060$; $p_{\text{prämenopausal}}=0,2141$; $p_{\text{postmenopausal}}=0,0828$).

In Bezug auf das rezidivfreie Überleben zeigt sich, dass unter den prämenopausalen Patientinnen jene mit positivem PR-Status einen signifikanten Vorteil gegenüber jenen mit negativem PR-Status haben ($p=0,0300$), unabhängig vom ER-Status, und sich dieser Effekt auch nach 15 Jahren Nachbeobachtung noch deutlich ausprägt. Zu diesem Zeitpunkt haben noch 61,9% der PR-positiven Patientinnen kein Rezidiv entwickelt, wohingegen von den PR-negativen lediglich 47,3% rezidivfrei sind. Innerhalb des Gesamtkollektives und unter den postmenopausalen Patientinnen läßt sich dieser protektive Effekt eines positiven PR-Status nicht reproduzieren ($p_{\text{Gesamtkollektiv}}=0,1463$; $p_{\text{postmenopausal}}=0,6369$).

7.1.3 Die prognostische Bedeutung des Menopausenstatus

Der Menopausenstatus gilt beim Mammakarzinom seit vielen Jahren als etablierter Prognosefaktor, in erster Linie als prädiktiver Marker für eine adjuvante Therapie mit GnRH-Analoga bei prämenopausalen Patientinnen bzw. eine adjuvante Therapie mit

Aromataseinhibitoren bei postmenopausalen Patientinnen.⁷⁸

Eine prognostische Bedeutung im Sinne unserer Fragestellung wird seit vielen Jahren diskutiert, wobei die überwiegende Mehrheit der Publikationen zu diesem Thema die Fragestellung anhand des Alters der Patientinnen ausrichten. Bis auf wenige Ausnahmen sind die Patientinnen in der relevanten Altersklasse, d.h. unter 45 Jahren vereinfacht als prämenopausal einzuordnen, weshalb im folgenden Abschnitt auch auf die - wesentlich stärker mit Daten belegte - prognostische Bedeutung des Alters Bezug genommen wird, zumal in einigen Studien zwar dem Alter der Patientinnen eine prognostische Bedeutung für das rezidivfreie und Gesamtüberleben nachgewiesen wurde, nicht jedoch dem Menopausenstatus.^{214;215}

Betrachtet man die Inzidenzraten des Mammakarzinoms anhand der vom Tumorregister München erhobenen Daten, so zeigt sich, dass die Inzidenzrate pro 100000 Frauen bis zum Peak um das 60. bis 65. Lebensjahr stetig ansteigt, um danach wieder abzufallen und ab dem 70. Lebensjahr mit geringerer Steigung kontinuierlich zuzunehmen.²¹⁶

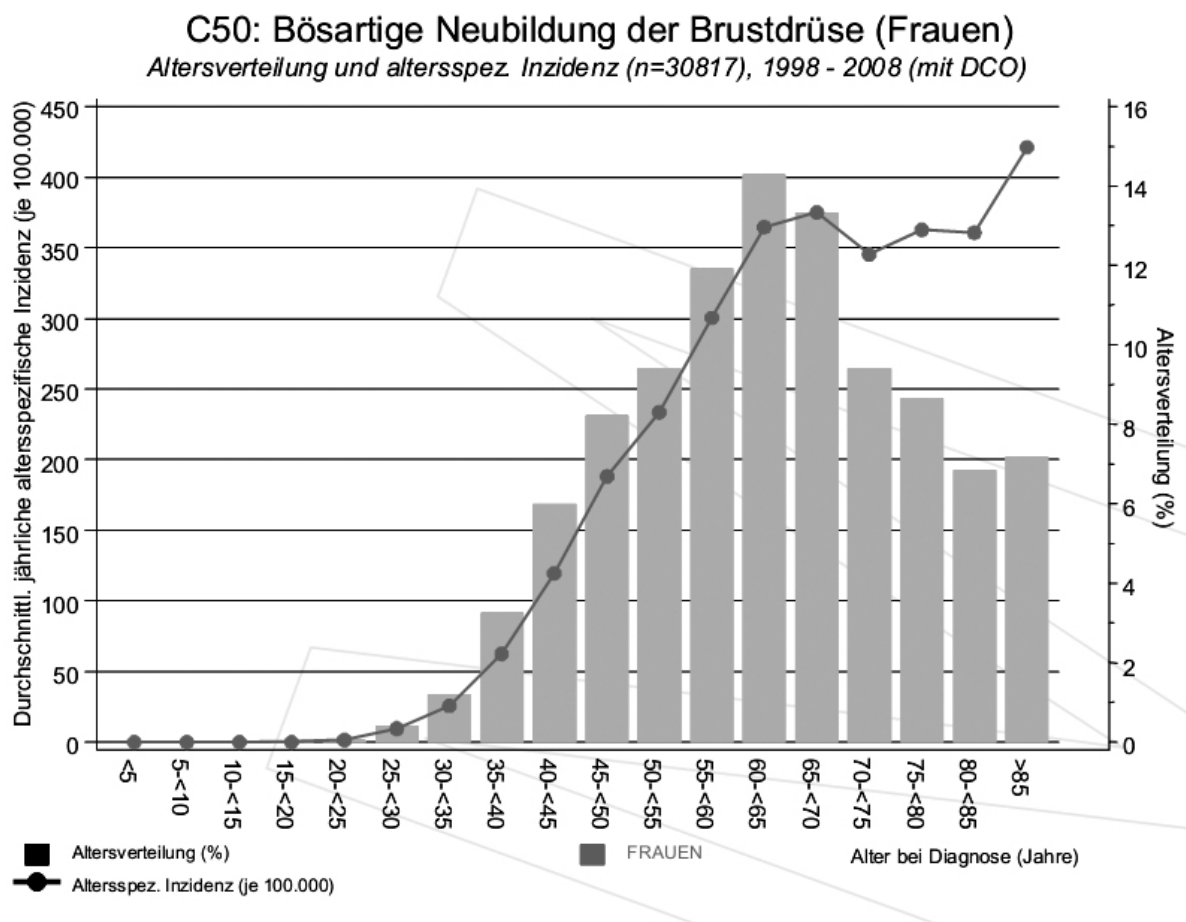


Abbildung 7-1: Altersverteilung und altersspezifische Inzidenz gemäß Daten aus dem Tumorregister München²¹⁷

Bemerkenswert ist, dass der Anstieg der Inzidenz zwischen dem 40. und dem 60. Lebensjahr am steilsten ist. Es liegt nahe, dass in dieser Phase, die beim überwiegenden Teil der Frauen die Menopause beinhaltet, die damit verbundenen hormonellen Veränderungen einen großen Einfluss auf die Inzidenzrate haben.²¹⁸

Die prognostische Bedeutung des Alters scheint bei den jungen Patientinnen nicht einheitlich zu sein. Ganz junge Patientinnen, die in der Regel mit jünger als 35 Jahre zum Zeitpunkt der Diagnosestellung definiert werden, haben die schlechteste Prognose. Eine wesentlich günstigere Prognose findet sich nach Kroman et al in der Altersklasse zwischen 40 und 55 Jahren, eine Zeit, in die für viele Patientinnen die Perimenopause fällt.²¹⁹

Dennoch scheinen die hormonellen Einflussfaktoren auf die Brustkrebsinzidenz nicht monokausal zu sein. Epidemiologische Daten zeigen, dass ebenso das Alter zum Zeitpunkt der Menarche Einfluss auf die Inzidenz hat. Dabei ist ein junges Alter zum Zeitpunkt der Menarche mit einem höheren Brustkrebsrisiko vergesellschaftet.^{220;221}

Eine spätere Menopause kann ebenfalls das Brustkrebsrisiko erhöhen.^{220;222}

Dieser protektive Effekt einer späteren Menarche und früheren Menopause könnte durch den Umstand erklärt werden, dass das Brustdrüsengewebe hierbei im Verlauf der Gesamtlebenszeit kürzer dem Einfluss der Steroidhormone ausgesetzt ist.

Dass das Alter der Patientinnen ein unabhängiger Prognosefaktor für das Gesamtüberleben zugunsten der jüngeren Patientinnen ist, ist einfach nachvollziehbar, da ältere Patientinnen in der Regel zusätzliche Komorbiditäten aufweisen, die sich im Endeffekt oft stärker limitierend auf die Lebenserwartung auswirken, als das Mammakarzinom an sich.

Betrachtet man vorweg die Untersuchung der Verteilung der vermeintlichen prognostischen Faktoren, wie in unserem Methoden- und Ergebnisteil auch geschehen, zeigt sich, ebenso wie in der überwiegenden Mehrheit der Publikationen zum Thema, dass prämenopausale Patientinnen signifikant häufiger ER-negative Karzinome, postmenopausale Patientinnen hingegen signifikant häufiger ER-positive Karzinome haben.^{7-9;11;11;57;213;223-226}

Der Grund dafür ist unklar. Von einigen Autoren wird jedoch kritisch angemerkt, dass bei den prämenopausalen Frauen das zirkulierende, rezeptorbindende Östrogen zu einem erhöhten Anteil an falsch-negativen Tumoren führen kann, weil die Rezeptoren zum Testzeitpunkt bereits besetzt, und nicht einfach wie irrtümlich angenommen nicht vorhanden, sind.

In der Frage des Einfluß auf die Überlebenswahrscheinlichkeiten gilt in Bezug auf das rezidivfreie Überleben als allgemein akzeptiert, dass prämenopausale bzw. jüngere Patientinnen ein kürzeres rezidivfreies Überleben haben, als ältere bzw. postmenopausale Patientinnen, was nahelegen würde, dass die Tumore der prämenopausalen Patientinnen eine aggressivere Tumorbilogie aufweisen.^{10;56;224}

Diese Annahme wird durch den Umstand gestützt, dass ER-negative Tumore häufiger einen schlechten histologischen Differenzierungsgrad, eine positive Assoziation mit der Überexpression von HER2-neu und der Expression bzw. Mutation von weiteren prognostisch ungünstigen Genen aufweisen.^{62-68;227-230}

Insa et al ergänzten in Ihrer Arbeit von 1999, dass ER-positive und –negative Tumore unterschiedliche Metastasierungsmuster aufweisen, wobei die ER-negativen Tumore bevorzugt in Gehirn und Leber metastasieren, was mit einer ungünstigeren Prognose behaftet ist, als die von ER-positiven Tumoren bevorzugte Metastasierung in Knochen, Weichteile und Urogenitaltrakt.⁶⁹

7.1.3.1 Die prognostische Relevanz des Alters

Die Daten zur prognostischen Signifikanz des Alters der Patientin sind einerseits insofern eindeutig, als dass das Alter bei Diagnosestellung als Prognosefaktor etabliert ist.⁷⁻¹¹ Jedoch gibt es in der Literatur durchaus widersprüchliche Einschätzungen, für welche Zielgröße (*Disease Free / Overall / Breast Cancer Free Survival*, usw.) das Alter eine prognostische Information liefern kann.

Fowble et al zeigen an einem mittelgroßen Patientenkollektiv (n=980) bei jungen Patientinnen unter 35 Jahren signifikant schlechtere Resultate in Bezug auf lokoregionäres rezidivfreies Überleben, dem Auftreten von Metastasen und dem brustkrebsspezifischen Überleben.²²³

Im Gegensatz dazu kommen Mueller et al anhand eines größeren Patientenkollektivs (n=3558) zu dem Schluss, dass bei Patientinnen hohen Alters die brustkrebsspezifische Mortalität besonders hoch sei, allerdings stammt diese Studie aus dem Jahr 1978 und es ist davon auszugehen, dass ein beträchtlicher Teil der älteren Patientinnen nach heutigem Standard untertherapiert waren.²³¹

In einer 1994 veröffentlichten Studie von Crowe et al wurden 1353 Patientinnen primär mastektomiert, wobei nodalpositive Patientinnen eine adjuvante Chemotherapie erhielten, die nodalnegativen jedoch keine weitere Therapie. In der multivariaten Analyse besaß das Alter keine signifikante prognostische Relevanz - weder für das rezidivfreie Überleben (p=0,33)

noch (wider Erwarten) für das Gesamtüberleben ($p=0,30$).²³²

Aktuellere Arbeiten zu dieser Fragestellung, wie die Untersuchung von Dunnwald et al mit einem sehr großen Patientenkollektiv von über 150 000 Fällen, beschreiben eine Zunahme der brustkrebsspezifischen Mortalität (definiert als tumorabhängige Todesursache) mit dem Alter - unabhängig von der Östrogen-/Progesteronrezeptorkonstellation ($p<0,001$ für alle vier Möglichkeiten).⁸

Han et al kommen mit einem verhältnismäßig kleineren Patientenkollektiv ($n=2040$) zu dem Schluss, dass ein sehr junges Alter (≤ 35 Jahre) ein signifikanter Prognosefaktor für ein kürzeres DFS bei jüngeren beziehungsweise prämenopausalen Mammakarzinompatientinnen sei.²³³

7.2 Diskussion der Ergebnisse vor dem Hintergrund der Literatur

Die in der Literatur beschriebenen Erkenntnisse reproduzieren sich in unserem Kollektiv nur teilweise. Auf die Hintergründe und Widersprüchlichkeiten unserer Ergebnisse soll im Folgenden unter Einbeziehung der Literatur zum Thema weiter eingegangen werden.

Die häufig beschriebene Erkenntnis, dass der Anteil ER-negativer Karzinome unter den prämenopausalen Patientinnen signifikant höher sei, als bei den postmenopausalen, errechnet sich in unserem Kollektiv nicht. Unter den prämenopausalen Patientinnen unseres Kollektives haben 66,6% einen positiven ER-Status, unter den postmenopausalen 70,3% ($p=0,3277$). Gleiches gilt für den PR-Status, insofern man die beiden Rezeptortypen für sich getrennt betrachtet. Hier weisen 67,5% der Patientinnen in der Prämenopause einen positiven PR-Status auf, wohingegen unter den postmenopausalen der Anteil PR-positiver Karzinome bei 61,9% liegt. ($p=0,1429$, siehe Seite 37 und Seite 38).

Interessanterweise ergeben sich doch statistisch signifikante Verteilungen bei den kombinierten Rezeptorklassen. Es zeigt sich, dass postmenopausale Patientinnen einen höheren Anteil von ER+/PR- Tumoren als die prämenopausalen Patientinnen (13,2% vs. 8,2%; $p=0,0472$) haben. Wohingegen Hormonrezeptorkombinationen mit positivem Progesteronrezeptoranteil bei negativem Östrogenrezeptoranteil (ER-/PR+) signifikant häufiger in der prämenopausalen Gruppe auftreten (9,1% vs. 4,8%; $p=0,0472$).

Der von Bernoux et al beobachtete Befund, dass prämenopausale ER-/PR+ Patientinnen eine noch ungünstigere Prognose für das Gesamt- sowie rezidivfreie Überleben haben als ER-/PR- Patientinnen reproduziert sich bei uns allerdings nur für das Gesamtüberleben ebenfalls, wobei der Effekt keine statistische Signifikanz erreicht ($p=0,4067$; siehe Absatz 6.7.1, Seite

59).

Weiterhin zeigte sich in den Überlebensanalysen, dass die Gesamtüberlebenszeit der prämenopausalen Patientinnen länger ist, als die der postmenopausalen Patientinnen ($p < 0,0001$). Die beiden Überlebenskurven weichen jedoch erst jenseits von zehn Jahren Nachbeobachtung auseinander. Die Erkenntnis aus diesem Umstand ist banal, zumal die Patientinnen in beiden Kollektiven nur in nicht-metastasierten Stadien untersucht wurden, so dass die zu Komorbiditäten der postmenopausalen Patientinnen hier die Prognose bestimmen.

Das *Outcome* der prämenopausalen Patientinnen hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens hingegen ist signifikant schlechter, als das der postmenopausalen Frauen ($p < 0,0001$). Die Überlebenskurven hierzu laufen von Beginn an tendentiell auseinander.

Der Nodalstatus ist zwischen den prä- und postmenopausalen Patientinnen nicht signifikant unterschiedlich verteilt. In den Überlebensanalysen ergibt sich für das *Overall Survival* ein signifikant schlechteres Outcome für die nodalnegative Patientinnen, sowohl im Gesamtkollektiv als auch unter den prämenopausalen Frauen (jeweils $p < 0,001$). Unter den postmenopausalen Frauen tritt dieser Effekt nicht statistisch signifikant zutage ($p = 0,0651$). Bei der *Time to Recurrence* stellt sich ebenfalls heraus, dass nodalpositive Tumore schlechtere, d.h. kürze Zeiten bis zum Fortschreiten der Erkrankung aufweisen als nodalnegative Patientinnen. Wobei es sich hier anders herum verhält: Zwar ist der Unterschied im Gesamtkollektiv signifikant ($p < 0,001$), reproduziert sich diesmal jedoch nur unter den postmenopausalen Patientinnen ($p < 0,001$). Unter den prämenopausalen Patientinnen relativiert sich dieser Effekt ($p = 0,959$).

Das Grading spielt für die *Time to Recurrence* im Gesamtkollektiv eine signifikante Rolle ($p = 0,0005$) sowie in der Subanalyse der postmenopausalen Frauen ($p = 0,0015$), wobei jeweils ein besseres Grading erwartungsgemäß für ein günstigeres Outcome prädisponiert.

Der ER-Status spielt in den univariaten Analysen für das Gesamtüberleben keine signifikante Rolle, weder im Gesamtkollektiv noch in den prä- und postmenopausalen Gruppen.

Es zeigt sich aber für die *Time to Recurrence*, dass es einen signifikanten Unterschied im Gesamtkollektiv ($p = 0,0233$) sowie unter den prämenopausalen Patientinnen ($p = 0,0464$) gibt, jeweils zugunsten der ER-positiven Patientinnen.

Eine zeitabhängige Veränderung der prognostischen Bedeutung des ER-Status wie von anderen Autorinnen und Autoren beschrieben lässt sich aus den von uns generierten Kurven jedoch nicht herauslesen. Sowohl im Gesamtkollektiv als auch innerhalb der

prämenopausalen Schicht lassen sich Schwankungen der Kurvenverläufe mit zeitabhängiger Aussagekraft nur mit viel Phantasie interpretieren.

Der PR-Status erreicht in unserem Kollektiv für das Gesamtüberleben ebenfalls keine statistische Signifikanz ($p=0,6060$). Hinsichtlich der *Time to Recurrence* bleibt der PR-Status ebenfalls im Gesamtkollektiv ($p=0,1463$) und unter den postmenopausalen ($p=0,6369$) ohne signifikante Bedeutung. Unter den prämenopausalen Patientinnen jedoch haben jene mit einem positiven PR-Status ein signifikant besseres Überleben ($p=0,0300$), wobei sich die Überlebenskurven nach 15 bis 20 Jahren wieder etwas annähern.

In den multivariaten Berechnungen mittels Cox-Regressionsanalyse ergibt sich im Modell für das Gesamtüberleben das Alter ($p=0,002$; HR 1,032) als der einzige unabhängige Prognosefaktor. Dieses Ergebnis ist wie oben bereits erwähnt sehr plausibel, jedoch von wenig Aussagekraft.

Im Modell für die multivariate Analyse der *Time to Recurrence* stellt sich das Grading ($p=0,0147$; HR 1,347) als einziger unabhängiger Prognosefaktor heraus.

Weder der Östrogen- noch der Progesteronrezeptorstatus sind in unserem Kollektiv unabhängige Prognosefaktoren.

Bereits in der univariaten Untersuchung zeigte sich, dass das Grading im Gesamtkollektiv und bei den postmenopausalen Patientinnen eine signifikante Rolle spielt. Dieses Ergebnis wird hier nun bestätigt.

7.2.1 Vergleiche mit ausgewählten Studien

Die vorliegenden Ergebnisse sollen nun, soweit möglich, vor ausgewählten Ergebnissen in der Literatur kritisch diskutiert werden. Dabei sind direkte Vergleiche aufgrund unterschiedlicher Methoden, abweichenden Patienteneigenschaften und differierender Zielgrößen nur bedingt möglich.

Die Auswahl fiel auf jene Arbeiten, deren prinzipielle Fragestellung sich an der prognostischen Relevanz des ER-/PR-Status und ggf. des Alters orientierte. Arbeiten, die sich direkt auf die vorliegende Fragestellung bezogen, fanden sich keine. Es soll versucht werden, die Unterschiede und Gemeinsamkeiten im jeweiligen Studiendesign und den daraus resultierenden Ergebnissen im Vergleich zu unserem Vorgehen hervor zu heben.

7.2.1.1 Knight et al 1977²⁰⁰

Die eingangs bereits erwähnte Studie von Knight et al aus den späten 70er Jahren des vergangenen Jahrhunderts bringt in einem relativ kleinen Patientinnenkollektiv mit n=145 den Nachweis eines verkürzten rezidivfreien Intervalles bei den ER-negativen prämenopausalen Patientinnen, unabhängig von anderen histopathologischen Parametern wie Tumorgröße oder Nodalstatus. Die Patientinnen wurden chirurgisch therapiert, genauere Angaben zu etwaigen adjuvanten Therapien wurden in dem Paper nicht gemacht, außer dass lediglich nodalpositive Patientinnen therapiert wurden.

Auch wenn die Studie keinesfalls aktuell ist und an einem sehr kleinen Kollektiv mit einer sehr kurzen Nachbeobachtungszeit von 18 Monaten durchgeführt wurde, so stand sie am Anfang einer Flut von Veröffentlichungen zur prognostischen Bedeutung des Hormonrezeptorstatus und soll deshalb hier in aller Kürze Erwähnung finden.

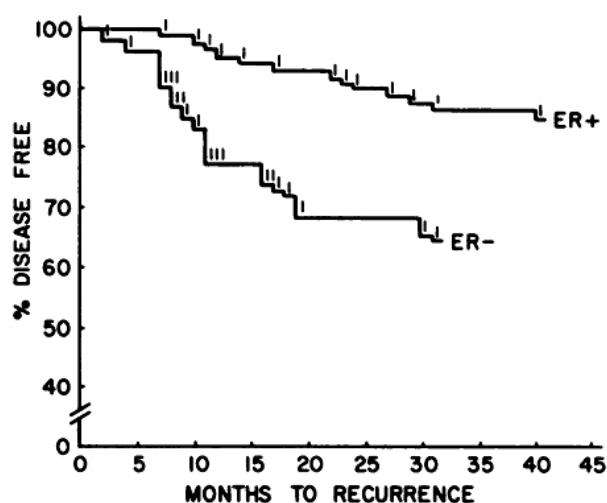


Chart 1. ER and recurrence in all patients.

Abbildung 7-2: Überlebenskurven nach ER-Status für das rezidivfreie Überleben im Gesamtkollektiv von Knight et al (n=145; p=0,01)

7.2.1.2 Crowe et al 1982⁵⁷

Anfang der achtziger Jahre galt der Östrogenrezeptorstatus als gesicherter prädiktiver Marker insbesondere für Patientinnen in nodalpositiven Stadien. Inwiefern der Östrogenrezeptorstatus für Patientinnen im Tumorstadium UICC I eine prognostische Aussage erlaubt untersuchten Crowe et al in ihrer 1982 erschienenen prospektiven Studie an 510 Patientinnen. Alle Frauen wurden lediglich operativ therapiert und erhielten keine systemische Therapie.

Der Cut-off der Östrogenrezeptorkonzentration lag bei ≥ 3 fmol/mg, ein wichtiger Unterschied

zu der eben zitierten Arbeit von Knight et al, wo 10 oder mehr fmol/mg als Cut-off für einen positiven ER-Status gesetzt wurden.

Die Nachbeobachtung erfolgte alle drei Monate im ersten Jahr sowie alle sechs Monate darüber hinaus. Statistisch wurde der generalisierte Wilcoxon-Test angewendet, um paarweise Effekte in den Patientengruppen zu messen.

Der Studienzeitraum zum Einschluss der Patientinnen zog sich vom September 1974 bis Juni 1979 wobei das mediane Follow Up letztendlich bei 51 Monaten, also etwas über vier Jahre lag.

Das Durchschnittsalter der ER-negativen Patientinnen im Kollektiv war mit 51,9 Jahren signifikant jünger, als das der ER-positiven Patientinnen mit 56,9 Jahren ($p < 0,0001$).

Von den 510 Patientinnen in Crowes Kollektiv waren 133 Frauen in der Prämenopause. Zwei Drittel (66,2%) der prämenopausalen Frauen fielen davon in die ER-positive Kategorie.

Unter den 377 postmenopausalen Patientinnen waren 290 Patientinnen (76,9%) ER-positiv.

Die Angabe eines p-Wertes zur Verteilungswahrscheinlichkeit fehlt leider zu dieser Tabelle. Legt man einen einfachen Chi-Quadrat Vierfeldertest an die eben genannten Fallzahlen an, so ergibt sich ein p-Wert von 0,015 ($\chi^2 = 5,931$; 1 Freiheitsgrad)^{vv}, d.h. prämenopausale Patientinnen weisen einen signifikant höheren Anteil an ER-negativen Karzinomen auf.

In unserem Kollektiv liegt der Anteil der ER-positiven Patientinnen in der Prämenopause bei 66,7% versus 70,3% in der Postmenopause ($p = 0,3277$).

In Crowes Arbeit zeigte sich, dass fünf Jahre nach Mastektomie die Patientinnen mit ER-negativen Tumoren mit 67% rezidivfrei Überlebenden ein signifikant schlechteres Outcome im Vergleich zu den ER-positiven Patientinnen mit 78% haben. Dieses Ergebnis entspricht auch den Berechnungen aus unserem Kollektiv, wo nach demselben Nachbeobachtungszeitraum 73% der ER-negativen Patientinnen rezidivfrei sind versus 80,4% der ER-positiven Patientinnen ($p = 0,0233$).

Innerhalb der postmenopausalen Gruppe treten unter den ER-negativen Patientinnen bei Crowe et al nach fünf Jahren Nachbeobachtung schneller Rezidive auf, als unter den ER-positiven Patientinnen, wobei dieser Unterschied lediglich einen Trend widerspiegelt (65% rezidivfreie ER-negative Patientinnen versus 80% rezidivfreie ER-positive Patientinnen; $p = 0,06$).

^{vv} $\chi^2 = [510 * (45 * 290 - 88 * 87)^2] / [(45 + 88) * (97 + 290) * (45 + 87) * (88 + 290)]$

In der prämenopausalen Schicht bleibt die Rezidivrate nach längerer Nachbeobachtung zwischen den ER-negativen und ER-positiven Patientinnen in Crowes Kollektiv weitestgehend gleich, ganz im Unterschied zu unseren Ergebnissen, wo gerade unter den prämenopausalen Patientinnen sich das rezidivfreie Überleben zugunsten der ER-positiven Frauen statistisch signifikant unterscheidet ($p=0,0464$).

Crowe et al führen als Erklärung an, dass innerhalb der prämenopausalen Gruppe das rezidivfrei Überleben keinen Unterschied aufgrund des ER-Status macht, weil unter den prämenopausalen Frauen zyklische Erhöhungen des Östrogenspiegels potentiell geeignet sind, das Tumorwachstum zu induzieren und sich somit die Rezidivraten der ER-positiven und ER-negativen Patientinnen angleichen.

Crowe et al kommen zu der Schlussfolgerung, dass der ER-Status aufgrund seiner prognostischen Aussagekraft bei therapienaiven Patientinnen Hinweise auf eine spezielle Aggressivität des Tumors liefern könnte. Der Menopausenstatus selbst hat in ihrer Arbeit keine prognostische Bedeutung, wobei die prämenopausalen Patientinnen schneller Rezidive ausbilden, auch wenn sich dieser Effekt nicht signifikant zeigt.

7.2.1.3 Hilsenbeck et al 1998 ⁶⁰

Die Arbeit von Hilsenbeck et al ist mit ihrem Erscheinungsjahr 1998 ebenfalls nicht zur aktuellsten Literatur zum Thema zu zählen, da sie sich aber in der Referenz quasi aller Veröffentlichungen zur zeitabhängigen Verschiebung der prognostischen Relevanz des Hormonrezeptorstatus wiederfindet, soll sie hier in die Diskussion eingebunden werden.

Hilsenbeck et al untersuchten anhand eines Kollektivs von 2873 Patientinnen den Einfluss diverser klinischer und histopathologischer Faktoren auf das rezidivfreie Überleben (Zeit von der Diagnose bis zum ersten Rezidiv). 62% der Patientinnen erhielten postoperativ eine Hormon- oder Chemotherapie. 37% erhielten keine adjuvant systemische Therapie.

Anhand der Cox Regression zeigten sie, dass der prognostische Effekt des Östrogenrezeptorstatus nicht linear, im Sinne von konstant ist, sondern sich im Verlauf der Nachbeobachtung verändert. Innerhalb der ersten drei Jahre kommt einem positivem Östrogenrezeptorstatus ein protektiver Effekt zu (HR 0,87; 0,78-0,96 – 95% CI; $p=0,007$), der sich allerdings nach vier Jahren relativiert (HR am Ende der Nachbeobachtung 0,96; 0,88-1,05 – 95% CI; $p=0,40$).

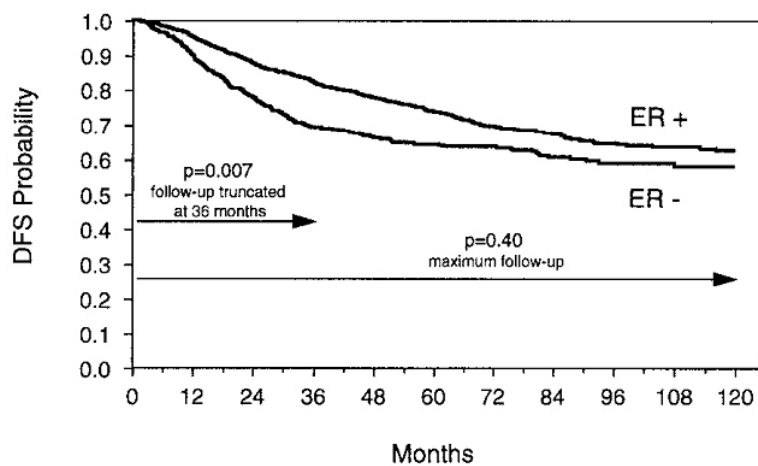


Figure 1. Disease free survival curves for estrogen receptor positive (N=2,249) and estrogen receptor negative (N=624) breast cancer cases. P-values are for Wald tests from multivariate Cox models with follow-up truncated to 36 months or maximum follow-up.

Abbildung 7-3: Rezidivfreie Überlebenskurven für ER-positive und ER-negative Brustkrebsfälle nach Hilsenbeck et al 1998

Sie führen diesen Effekt auf den Umstand zurück, dass das Rezidivrisiko für Patientinnen mit positivem Östrogenrezeptorstatus vergleichsweise konstant ist, wohingegen das Rezidivrisiko für die Patientinnen mit negativem ER-Status initial sehr hoch ist, um dann leicht unter das der ER-positiven Fälle abzusinken, was sich ebenfalls in einer gesonderten Analyse der therapienaiven Fälle reproduzierte.

Auch wenn unsere Berechnungen nicht zu verschiedenen Zeitpunkten im Verlauf die p-Werte der prognostischen Bedeutung des Hormonrezeptorstatus untersuchen, lohnt ein Vergleich unserer Überlebenskurven mit den Ergebnissen von Hilsenbeck et al, zumal unsere Zielgröße dieselbe ist.

Anhand unserer Ergebnisse für das rezidivfreie Überleben lässt sich die bei Hilsenbeck et al beschriebene zeitabhängige Veränderung der prognostischen Bedeutung nicht nachvollziehen. Auch jenseits von zehn und fünfzehn Jahren Nachbeobachtung nähern sich die beiden Kurven nicht an.

Es liegt nahe, dass dieser Widerspruch durch den wesentlichen Unterschied in beiden Patientenkollektiven zustande kommt; der relativ hohe Anteil von systemisch therapierten Frauen im Kollektiv von Hilsenbeck et al von über 60%, legt die Annahme nahe, dass der frühzeitige protektive Effekt eines positiven ER-Status auf die adjuvante Therapie zurückzuführen ist, wodurch im Ergebnis die Differenzierung in prognostische und prädiktive Bedeutung nicht mehr möglich ist.

7.2.1.4 Coradini et al 2000²¹³

Coradini et al untersuchten in ihrer Arbeit aus dem Jahr 2000 die Wechselwirkung klinischer und histopathologischer Faktoren von 1793 therapienaiven Patientinnen auf das *Disease Free Survival*, das hier definiert wurde als Zeit bis zum Auftreten eines lokoregionären Rezidivs, Fernmetastasen, kontralateralen Mammakarzinoms oder anderen sekundären Krebserkrankungen.

Der Zusammenhang der Prognosefaktoren wurde einerseits anhand der Cox-Regression errechnet und andererseits mittels der sogenannten „multiple correspondence analysis“ berechnet und graphisch dargestellt. Dabei zeigte sich ein Zusammenhang zwischen jüngerem Alter und einem erhöhten Anteil ER-negativer Karzinome sowie einem höheren Anteil ER-positiver Karzinome mit steigendem Alter.

Der Einfluss der Faktoren auf die prognostische Relevanz wurde mittels Cox-Regression errechnet. Dabei zeigte sich ein statistisch signifikanter Einfluss des ER-Status, PR-Status, des Alters, der Tumorgroße sowie des histologischen Tumortyps auf das rezidivfreie Überleben. Der Einfluss des Östrogenrezeptorstatus zeigte sich zeitabhängig, wobei ein prognostischer Effekt innerhalb der ersten Jahre der Nachbeobachtung nicht nachweisbar war und im weiteren Verlauf ein positiver ER-Status assoziiert war mit dem gehäuften Auftreten von Rezidiven.

Die Stärke der Studie von Coradini et al liegt in der Konsistenz des zugrunde liegenden Patientenkollektivs, welches therapienaiv und nodalnegativ ist bei einer minimalen Nachbeobachtungszeit von zehn Jahren.

Der Vergleich unserer Ergebnisse mit jenen von Coradini et al ist wegen der unterschiedlichen statistischen Methoden und der abweichenden Zielgröße nur bedingt aussagekräftig.

7.2.1.5 Costa et al 2002¹²

Die Arbeit von Costa et al aus dem Jahr 2002 kommt der Fragestellung und Methodik der vorliegenden Arbeit näher, so dass sie hier etwas ausführlicher dargestellt werden soll.

Costa et al verfolgten in ihrer retrospektiven Analyse (n=670), die Frage, inwiefern der Hormonrezeptorstatus einen prognostischen Effekt auf das Gesamtüberleben (*Overall Survival*) in Abhängigkeit des Alters, des Nodalstatus sowie der Nachbeobachtungszeit haben könnte.

Die drei wesentlichsten Unterschiede zu unserer Untersuchung liegen in der Tatsache, dass in

der Arbeit von Costa et al 62% der Frauen systemisch adjuvant therapiert wurden, wohingegen eine systemische Therapie ein Ausschlusskriterium für unser Kollektiv darstellte. Außerdem wurde dem Zielparameter *Overall Survival* eine abweichende Definition zu Grunde gelegt. Patientinnen, die aus anderen Gründen als an einem Mammakarzinom verstarben, wurden zum Todeszeitpunkt aus der Berechnung herausgenommen. Diese Definition entspricht eher dem, was in neueren Arbeiten als brustkrebspezifisches Überleben definiert ist. *Overall Survival* schließt in aktuellen Arbeiten den Tod jeder Ursache mit ein.^{7,9}

Der dritte Unterschied liegt in der Betrachtung des Hormonrezeptorstatus in Hinblick auf das Alter der Patientinnen. Ähnlich der vorliegenden Arbeit entstammt das Kollektiv von Costa et al einer Datenbank einer süddeutschen Universitätsklinik aus dem Zeitraum zwischen 1978 und 1983, die sich allerdings nicht mit der Datenbank, die dieser Arbeit zugrunde liegt überschneidet.

Die Altersstruktur variiert leicht in der vorliegenden Arbeit mit einem Altersmedian von 53 Jahren bei Costa et al versus 56 Jahren bei uns. Sind in Costas Arbeit lediglich 55% der Patientinnen älter als 50 Jahre, so liegt dieser Anteil in unserem Kollektiv mit 70,7% deutlich höher.

Das mediane Follow-Up für die Patientinnen von Costa et al ist mit 12,4 Jahren vergleichbar mit unserem Kollektiv (12,6 Jahre).

Zur besseren Vergleichbarkeit unserer Arbeiten nehmen wir die bei Costa et al zugrundegelegte Altersgrenze von 50 Jahren als Proxy für den Menopausenstatus unserer Patientinnen. In unserem Kollektiv sind lediglich 8,9% der Patientinnen unter 50 Jahren postmenopausal.

Betrachtet man nun den Anteil der Patientinnen mit positivem ER-Status bei Costa et al näher, liegt dieser bei den unter Fünzigjährigen bei 44%. In unserem Kollektiv haben 66,7% der prämenopausalen Patientinnen einen positiven ER-Status.

In den univariaten Überlebensanalysen mittels Kaplan-Meier Schätzung errechneten Costa et al eine 10-Jahresüberlebensrate für die Patientinnen mit positivem ER-Status von 69%, die signifikant ($p < 0,001$) über derjenigen der Patientinnen mit negativem ER-Status lag (56%). Obwohl in unseren Berechnungen für das Gesamtüberleben der Tod jeder Ursache mit eingeschlossen war liegen unsere 10-Jahresüberlebensraten deutlich höher mit 81,7% bei den ER-positiven sowie 79,9% bei den ER-negativen Patientinnen im Gesamtkollektiv.

Der protektive prognostische Effekt eines positiven ER-Status zeigt sich im Kollektiv von

Costa et al nach fünf Jahren Nachbeobachtung am stärksten. Danach nimmt er ab, kehrt sich aber nicht ins Gegenteil um, wie bei einigen anderen Autoren beschrieben.^{7;60;205}

Das von Costa et al aufgesetzte Regressionsmodell zur multivariaten Analyse nach Cox enthielt als Kovariaten den Nodalstatus der Patientinnen, das Tumorstadium, das Alter, den Menopausenstatus sowie den Hormonrezeptorstatus. Dabei zeigte sich im Gesamtkollektiv der Progesteronrezeptorstatus neben Nodalstatus, Alter und Tumorstadium als unabhängiger signifikanter Prognosefaktor. In einem weiteren Schritt wurde das Modell nach Altersklassen (unter bzw. gleich 50 Jahre und über 50 Jahre) getrennt berechnet, wobei sich in der Altersklasse unter 50 Jahren lediglich der Progesteronrezeptorstatus signifikant für das Gesamtüberleben zeigte. In der Altersklasse über 50 Jahren konnte keinem Rezeptorstatus ein signifikanter Wert nachgewiesen werden.

Die Ergebnisse der multivariaten Analysen der vorliegenden Arbeit weichen davon vollkommen ab (siehe dazu Absatz 6.8 auf Seite 61).

Costa et al schlussfolgern, dass sowohl das Alter, der Lymphknotenstatus, die Nachbeobachtungszeit als auch die Methode zur Bestimmung des Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus wichtig sind, um den prognostischen Wert des Hormonrezeptorstatus zu bestimmen. In den meisten ihrer Analysen zeigt der Progesteronrezeptorstatus einen stärkeren prognostischen Wert als der Östrogenrezeptorstatus.

Es bleibt anzumerken, dass auch in dieser Veröffentlichung die Begriffe prognostisch und prädiktiv synonym verwendet wurden. Da die Untersuchung 62% systemisch therapierte Patientinnen enthielt ist eine Differenzierung zwischen den prädiktiven und prognostischen Effekten wiederum nur schwer möglich.

7.2.1.6 Gebauer et al 2002 ¹⁴

Die Frage der zeitabhängigen Relevanz prognostischer Faktoren untersuchten Gebauer et al in ihrer Arbeit von 2002. Darin wurde anhand von 1162 Patientinnen aus dem Datensatz einer süddeutschen Universitätsklinik uni- sowie multivariat die zeitabhängige Veränderung etablierter prognostischer Faktoren untersucht. Die Autoren führten univariate Berechnungen in zweijährigen Schritten ab Diagnosestellung bis zu insgesamt zehn Jahren Nachbeobachtung durch. Die multivariate Analyse mittels Cox-Regression erfolgte in zwei Berechnungsschritten. Einerseits über die gesamte Dauer des Follow-Up, andererseits für den Zeitraum ab fünf Jahren nach Diagnosestellung.

61% der Patientinnen in Gebauers Kollektiv hatte einen positiven ER-Status, wobei der

labortechnische Cut-off bei 15 fmol/mg festgelegt wurde. Die Patientinnen wurden alle adjuvant systemisch therapiert, wobei Patientinnen mit negativem Nodalstatus eine adjuvante Tamoxifentherapie empfohlen wurde. Prämenopausale Patientinnen mit positivem Nodalstatus erhielten eine Chemotherapie mit CMF (Cyclophosphamid, Methotrexat, 5-Fluorouracil), postmenopausale nodalpositive Patientinnen erhielten zwei Jahre Therapie mit Tamoxifen.

Die univariaten Überlebensanalysen verfolgten die Zielgrößen für tumorspezifisches Überleben (*tumor dependent death*) und rezidivfreies Überleben (*recurrence*). Dabei zeigte sich, dass Patientinnen mit positivem ER- und PR-Status während der ersten zwei Jahre im Verlauf weniger Rezidive zu verzeichnen hatten. Danach traten zunehmend mehr Ereignisse auf, bis sich nach etwa sechs Jahren das Auftreten der Rezidivereignisse beider Gruppen angeglichen hatte.

Für das tumorbedingte Überleben reproduzierte sich ebenfalls die beschriebene zeitabhängige Veränderung in der prädiktiven Bedeutung des ER-Status. Die Überlebenskurve der Patientinnen mit negativem ER-Status kreuzt nach etwa acht Jahren diejenige, der Patientinnen mit positivem ER-Status.

In der multivariaten Analyse berechnet sich das Relative Risiko für ER-positive Patientinnen mit 0,6 fürs rezidivfreie Überleben im Gesamtverlauf, in der zweiten Hälfte der Nachbeobachtung verschiebt sich das Relative Risiko allerdings ins Gegenteil auf 2,76.

Die Ergebnisse stehen – insofern vergleichbar – im Widerspruch zu unseren. Die zeitabhängige Veränderung des prognostischen Einflusses des Hormonrezeptorstatus ist in unseren nicht zu beobachten gewesen. Die Unterschiede sind am ehesten auf die Therapie der Patientinnen zurückzuführen. Wie zuvor bereits genannt profitieren Patientinnen mit adjuvanter systemischer, insbesondere Hormontherapie, am ehesten in den ersten drei bis fünf Jahren nach Diagnosestellung. Ohne Chemo- oder Hormontherapie ist diese Veränderung der prognostischen Bedeutung an den Verläufen der therapienaiven Patientinnen unseres Kollektives nicht nachvollziehbar.

7.3 Gründe für die Widersprüchlichkeit der Datenlage

Seit Mitte der 70er Jahre des vergangenen Jahrhunderts wurden unzählige Artikel veröffentlicht, die sich mit der Frage der prognostischen und prädiktiven Relevanz des Hormonrezeptorstatus beschäftigten. Die Datenlage war stets so widersprüchlich, dass bis heute nur in Teilaspekten Konsens zu diesem Thema herrscht. Mögliche Gründe für diese

widersprüchlichen Daten wurden von verschiedenen Autoren wiederum unterschiedlich bewertet. Einerseits können unterschiedliche Analyseverfahren den Vergleich der Ergebnisse erschweren. Auch die Methodik zur Bestimmung des Östrogenrezeptorstatus hat sich im Lauf der Zeit mehrmals verändert und oft wurden bei gleicher laborchemischer Methode unterschiedliche cut-off-Werte gewählt.

Weitere Gründe können die heterogenen klinischen Charakteristika, also inkonsistente Patientenkollektive darstellen oder die Verwendung abweichender oder inkompatibler statistischer Verfahren, die eine Vergleichbarkeit der Daten erschwert bzw. unmöglich macht.

7.4 Fazit

Die Diskussion um prognostische relevante Faktoren wird bereits sehr lange geführt. Dennoch liegen sehr wenige Arbeiten vor, die Patientenkollektive mit mehr als 500 Patientinnen über einen Zeitraum von zehn Jahren oder länger unter Nachbeobachtung hatten, zumal nicht therapie-naive Patientinnen, da seit etwa zwanzig Jahren quasi alle ER-positiven und teilweise auch ER-negativen Patientinnen adjuvant mit Tamoxifen behandelt wurden.

Weder der Hormonrezeptorstatus noch das Alter der Patientinnen sind Faktoren, die eine alleinige Basis für eine Therapieentscheidung darstellen sollten, dennoch sollten möglichst alle Patientinnen mit einem positiven Hormonrezeptorstatus eine endokrine Therapie empfohlen bekommen insofern keine Kontraindikationen vorliegen.

Trotzdem könnten die vorliegenden Ergebnisse Hinweise für eine Risikoeinschätzung liefern, die die gängige Praxis der Langzeitnachbeobachtung bei Mammakarzinompatientinnen differenzieren helfen.

Die prämenopausalen Patientinnen mit positivem ER-Status in unserem Kollektiv wiesen eine mediane rezidivfreie Überlebenszeit von 20 Jahren auf. Der Unterschied zu den prämenopausalen ER-negativen Patientinnen mit lediglich 12,5 Jahren war signifikant ($p=0,0464$).

Der Progesteronrezeptorstatus spielt dabei eine analoge Rolle: Prämenopausale Patientinnen mit einem positiven Progesteronrezeptorstatus haben nach 10 / 20 Jahren Nachbeobachtung mit 67,7% / 54,0% gegenüber den PR-negativen Patientinnen mit 54,1% / 35,6% ein signifikant besseres Outcome ($p=0,0300$).

Wichtig anzumerken ist jedoch, dass ein positiver PR-Status bei prämenopausalen Patientinnen mit gleichzeitig negativem ER-Status ein noch schlechteres Outcome hinsichtlich des Gesamtüberlebens bedingen kann, als ein doppelt negativer ER-/PR-Status,

auch wenn dieser Effekt nicht das Signifikanzniveau erreicht ($p=0,4067$; siehe Tabelle 6-14 auf Seite 33). Ein Grund hierfür könnte die signifikant gehäufte Assoziation eines positiven PR-Status mit einem schlechten Differenzierungsgrad innerhalb der prämenopausalen Gruppe sein ($p=0,0011$; siehe Absatz 5.3.6 auf Seite 37), wobei kritisch anzumerken ist, dass der Einfluss des Gradings wiederum nur in den uni- und multivariaten Berechnungen für die TTR das Signifikanzniveau erreicht, nicht hingegen in den Berechnungen für das OAS.

Es bleibt zu beachten, dass sich die hier präsentierten Daten auf Patientinnen ohne adjuvante systemische Therapie, also auch ohne endokrine Therapie, beziehen. Da die verbreitet angewandte adjuvante systemische Therapie mit Tamoxifen hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens ihren positiven Effekt maßgeblich innerhalb der ersten vier Jahre nach Diagnosestellung aufweist, könnte der in unserem Kollektiv dokumentierte Verlauf der Erkrankung eine intensivierete Nachsorge bei den jüngeren prämenopausalen Patientinnen mit negativem ER-Status begründen, auch und gerade jenseits von 10 bzw. 15 Jahren nach Primärtherapie.¹⁶¹

7.5 Klinische Relevanz

Zwar erlaubt eine Untersuchung zur prognostischen Relevanz an nicht systemisch therapierten Patientinnen keine Empfehlungen zu Therapieentscheidungen, jedoch zeigen unsere Ergebnisse, dass je nach Steroidrezeptorstatus und Menopausenstatus bestehende Empfehlungen zur Nachsorge modifiziert werden könnten.

Zu den vom Tumorzentrum München empfohlenen Nachsorgeintervallen siehe Absatz 3.9 auf Seite 24.

In der letzten Auflage des Tumormanuals des Tumorzentrums München wird betont, dass zur Nachsorge insbesondere bei Patientinnen in fortgeschrittenen Stadien eine solide Datengrundlage für die Empfehlungen fehlt.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit lassen Zweifel daran aufkommen, dass der Steroidrezeptorstatus als Prognosefaktor lediglich innerhalb der ersten Jahre nach Diagnosestellung relevant ist.

Die bisherige Praxis, Patientinnen nach 10 Jahren Nachsorge wieder in Brustkrebsvorsorge zu nehmen kann in Frage gestellt werden, wobei in Hinblick auf die Lebensqualität es sicherlich einen positiven psychologischen Effekt haben kann, Karzinompatientinnen aus der Nachsorge „zu entlassen“.

Die S3-Leitlinie zur Brustkrebsvorsorge sieht bei Frauen bis einschließlich 39 Jahren bei

klinisch suspektem Befund eine Mammasonographie vor und im nächsten Schritt, bei abklärungsbedürftigem Befund eine Mammographie. Bei Patientinnen jenseits von 40 Jahren folgt direkt die Empfehlung zur Mammographie bei begründetem klinischen Verdacht.²³⁴ Diese Praxis, insbesondere die Intervalle der Routine-Mammographie sind seit vielen Jahren Gegenstand lebhafter gesundheitspolitischer Debatten. Unsere Ergebnisse ermöglichen es uns nicht, in dieser Debatte Stellung zu beziehen, es bleibt jedoch unsererseits anzumerken, dass insbesondere junge, d.h. prämenopausale Patientinnen mit negativem ER-Status unabhängig von ihrem PR-Status von intensivierter Nachsorge jenseits der zehn Jahre nach Diagnosestellung zu engmaschigen klinischen Kontrollen und weiterer Diagnostik, z.B. Mammasonographie oder Mammographie, geraten werden kann.

Um wie viele Monate die bisher empfohlenen Nachsorgeintervalle (zwölf Monate ab dem vierten Jahr nach Diagnosestellung – s. Abschnitt 3.9 auf Seite 24) zu modifizieren wären, um eine nachweisbare Verbesserung des OAS und der TTR zu erreichen, lässt sich aus den vorliegenden Ergebnissen nicht bestimmen. Jedoch zeigen die Resultate, dass Empfehlungen zur regelmäßigen Nachsorge bis weit über das fünfte und gegebenenfalls zehnte Jahr nach Primärtherapie begründet und sinnvoll sein können – insbesondere für prämenopausale Patientinnen. Unter diesen Frauen könnten einerseits jene mit negativem ER-Status in Hinblick auf ein höheres Risiko für ein Rezidivereignis und andererseits die Patientinnen mit einem negativen ER-Status bei positivem PR-Status in Hinblick auf das Gesamtüberleben profitieren.

7.6 Einschränkungen und Vorteile dieser Arbeit

Im Allgemeinen können retrospektive Analysen nach Auswertung klinischer Daten, wie in der vorliegenden Arbeit geschehen, einige Probleme mit sich tragen. Im Zusammenhang mit potentiellen Fehlerquellen durch menschlichen Irrtum bei der Dokumentation, Sichtung und Übertragung in die Datenbank birgt gerade die lange Nachbeobachtungszeit nicht nur Vorteile, da sich im Verlauf der Jahre einiges geändert hat. Gerade bei einem viel erforschten Thema wie dem Mammakarzinom habe viele Bereiche in den vergangenen Jahren bzw. Jahrzehnten ständig Änderungen erfahren. Angefangen bei der Diagnostik, den Labormethoden, den Risiko- bzw. Stadienklassifizierungen bis hin zur adjuvanten Therapie hat sich viel geändert..

Im Speziellen dürfte in Bezug auf unser Kollektiv der wichtigste Unsicherheitsfaktor in der Veränderung der verwendeten Methoden zur Rezeptorbestimmung liegen.

Darüber hinaus erlauben es die verwendeten statistischen Testverfahren nicht, zuverlässige

Aussagen zur erwähnten zeitabhängigen Veränderung der prognostischen Bedeutung des ER-Status zu leisten, da die ermittelten p-Werte an mehreren Zeitpunkten jenseits der 10 Jahre Nachbeobachtung wegen der Subgruppendifferenzierung und der daraus resultierenden verhältnismäßig geringen Fallzahlen an Aussagekraft verloren hätten.

Andererseits stellt der lange Nachbeobachtungszeitraum vor dem Hintergrund der systemtherapienaiven Patientinnen einen Vorteil dieser Arbeit dar, da auf diese Art ein relativ realistisches Bild des Krankheitsverlaufes von Mammakarzinompatientinnen ohne den Einfluss durch systemische Therapien skizziert werden kann. Durch Verifizierung der dieser Arbeit zugrunde liegenden Patientendaten mit der Dokumentation des Tumorzentrums München konnten einige der genannten Fehlerquellen elimiert werden.

8 ZUSAMMENFASSUNG

Die prädiktive Bedeutung des Hormonrezeptorstatus beim Mammakarzinom ist seit etwa 30 Jahren bekannt; seine prognostische Relevanz hingegen ist nach wie vor umstritten. Ziel dieser Arbeit war, mögliche Zusammenhänge zwischen dem Menopausenstatus und der prognostischen Bedeutung des Hormonrezeptorstatus bei therapienaiven Mammakarzinomatientinnen zu untersuchen.

Hierzu wurde die prognostische Relevanz des Hormonrezeptorstatus in Abhängigkeit vom Menopausenstatus in Hinblick auf das Gesamtüberleben (*Overall Survival* - OAS) sowie das rezidivfreie Überleben (*Time to Recurrence* - TTR) mittels einer retrospektiven Analyse an 697 Mammakarzinompatientinnen untersucht. Alle Frauen wurden zwischen den Jahren 1967 und 2003 primär operativ R0-reseziert und erhielten keine Form systemischer adjuvanter Therapie. Patientinnen mit primärer und sekundärer Metastasierung wurden von den Analysen ausgeschlossen.

Die Bestimmung des Hormonrezeptorstatus erfolgte bis zum Jahr 1989 durch semi-quantitative Analysen mit einem Cut-off point bei 20 fmol/mg, in den Jahren danach mittels Immunhistochemie.

Unsere Ergebnisse zeigen, dass prämenopausale Patientinnen zwar nicht signifikant häufiger ER-negative Karzinome aufweisen als postmenopausale Frauen, jedoch bei negativem ER-Status signifikant häufiger PR-positive Karzinome haben, als doppelt-negative, d.h. ER- und PR-negative Tumore ($p=0,0472$).

Prämenopausale Patientinnen weisen signifikant häufiger gering, d.h. G3-differenzierte Tumore auf, als die postmenopausalen Patientinnen ($p=0,0049$).

Ein negativer ER-Status ist für Patientinnen beider Menopausenstrata häufiger mit gering differenzierten, Karzinomen assoziiert, bemerkenswerterweise ist auch ein positiver PR-Status unter den prämenopausalen Patientinnen mit einem schlechten histologischen Grading assoziiert.

In den univariaten Analysen ist das *Overall Survival* der prämenopausalen Patientinnen erwartungsgemäß besser als das der postmenopausalen Frauen ($p<0,0001$).

Der ER-Status ist ein signifikanter Faktor im Gesamtkollektiv, allerdings nur für das rezidivfreie und nicht das Gesamtüberleben ($p=0,0233$ bzw. $p=0,9213$). In der prämenopausalen Gruppe weisen ER-positive Patientinnen ein signifikant besseres rezidivfreies Überleben auf, als die ER-negativen ($p=0,0464$). Der Progesteronrezeptor ist

ebenfalls nur für das rezidivfreie Überleben ein signifikanter Prognosefaktor, wobei ein positiver PR-Status bei prämenopausalen Frauen mit einem längeren rezidivfreien Überleben assoziiert ist ($p=0,0300$).

Keine der vier möglichen Rezeptorkombinationen (ER+/PR+; ER+/PR-; ER-/PR+; ER-/PR-) erreicht in univariaten Analysen in Hinblick auf Gesamt- oder rezidivfreies Überleben das Signifikanzniveau.

Im multivariaten Cox-Regressionsmodell für das *Overall Survival* stellt sich nach Dichotomisierung der Variablen lediglich das Alter als (erwarteter) signifikanter Prognosefaktor heraus ($p=0,0002$; HR 1,032). Bezüglich des rezidivfreien Überlebens erreicht im Gesamtkollektiv allein das histologische Grading das Signifikanzniveau ($p=0,0147$; HR 1,347) zugunsten der G1- und G2-differenzierten Karzinome.

Die Ergebnisse legen nahe, dass eine regelmäßige Nachsorge bis weit über das fünfte und gegebenenfalls zehnte Jahr nach Primärtherapie begründet und sinnvoll ist – insbesondere für prämenopausale ER-negative Patientinnen. Diese Frauen könnten wegen eines höheren Rezidivrisikos von einer intensivierten Nachsorge profitieren.

9 ANHANG

9.1 TNM-Klassifikation des Mammakarzinoms

Die TNM-Klassifikation unterlag im Laufe der Datenerhebung diversen Veränderungen. Im Folgenden sind die beiden letzten Auflagen aufgelistet, die dem Datensatz zu Grunde lagen.

Im Jahr 2009 wurde die 7. Auflage der TNM-Klassifikation veröffentlicht, zu diesem Zeitpunkt war die Datenerhebung für die vorliegende Arbeit jedoch bereits abgeschlossen, so dass auf deren ausführliche Darstellung hier verzichtet wird.

9.1.1 UICC-Klassifikation 5. Auflage 1997 ¹⁹⁴

Fassung entsprechend der überwiegend gültigen Einteilung bei Erstdiagnose

pT - Primärtumor

pTx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
pT0	kein Anhalt für Primärtumor
pTis	Carcinoma in situ
pT1	Tumor bis 2 cm in größter Ausdehnung
pT1a	Tumor bis 0,5 cm
pT1b	Tumor 0,5-1 cm
pT1c	Tumor 1-2 cm
pT2	Tumor mehr als 2 cm, aber nicht mehr als 5 cm in größter Ausdehnung
pT3	Tumor mehr als 5 cm in größter Ausdehnung
pT4	Tumor jeder Größe mit direkter Ausdehnung auf Brustwand oder Haut
pT4a	mit Ausdehnung auf Brustwand
pT4b	mit Ödem, Ulzeration der Brusthaut oder Satellitenmetastasen der Haut der gleichen Brust
pT4c	Kriterien 4a und 4b gemeinsam
pT4d	inflammatorisches Karzinom

pN - Regionäre Lymphknoten

pNx	regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
pN0	keine regionären Lymphknotenmetastasen
pN1	Metastasen in beweglichen ipsilateralen axillären Lymphknoten
pN1a	nur Mikrometastasen (keine größer als 0,2 cm)
pN1b	Metastasen in Lymphknoten, zumindest eine größer als 0,2 cm
pN1bi	Metastasen in 1-3 Lymphknoten, eine größer als 0,2 cm, aber alle kleiner als 2 cm
pN1bii	Metastasen in 4 oder mehr Lymphknoten, eine größer als 0,2 cm, aber alle kleiner als 2 cm
pN1biii	Ausdehnung der Metastasen über die Lymphknotenkapsel hinaus (alle kleiner als 2 cm in größter Ausdehnung)
pN1biv	Metastasen in Lymphknoten 2 cm oder mehr in größter Ausdehnung
pN2	Metastasen in ipsilateralen axillären Lymphknoten, untereinander oder an andere Strukturen fixiert

pN3 Metastasen in Lymphknoten entlang der Arteria mammaria interna

pM - Fernmetastasierung

pMx Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden

pM0 keine Fernmetastasen

pM1 Fernmetastasen

9.1.2 Änderungen in der 6. Auflage 2002 ²³⁵

pT - Primärtumor

zusätzlich pT1mic Tumor bis 0,1 cm

pN - Regionäre Lymphknoten

pNx regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden

pN0 keine regionären Lymphknotenmetastasen

pN1 Metastasen in beweglichen ipsilateralen axillären Lymphknoten

pN1mic nur Mikrometastasen (keine größer als 0,2 cm)

pN1a 1 bis 3 Metastasen in axillären Lymphknoten

pN1b Arteria mammaria interna Lymphknoten

pN1c 1a und 1b vorhanden

pN2 Metastasen in ipsilateralen axillären Lymphknoten, untereinander oder an andere Strukturen fixiert

pN2a 4 bis 9 Metastasen in axillären Lymphknoten

pN2b Arteria mammaria interna Lymphknoten

pN3 Metastasen in infraklavikulären Lymphknoten

pN3a mehr als zehn Metastasen in axillären Lymphknoten oder infraklavikulär

pN3b a) axillär und A. mammaria interna, klinisch erkennbar b) mehr als drei axillär und A. mammaria interna, klinisch nicht erkennbar

pN3c supraklavikulär

Wichtigste Änderungen von der fünften zur sechsten Auflage:

- Aufteilung der N-Klasse in drei Kategorien auf Basis der Anzahl der befallenen axillären Lymphknoten
- Differenzierung zwischen Mikrometastasen und isolierten Tumorzellen nach Größe
- Re-Klassifizierung der N- und M-Kategorie in Bezug auf die ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna und supraclavikulär

9.1.3 UICC-Stadium und TNM-Klassifikation

Die Angaben der folgenden Tabelle basieren auf der 7.Edition der TNM-Klassifikation. Die 2009 beschlossenen Änderungen von der 6.Auflage betreffen nur die Aufteilung des Stadium I in I A und I B, wobei Stadium IB nun kleine Tumore mit Mikrometastasen der Lymphknoten enthält.²³⁶

UICC Stadium	T	N	M
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I A	T1mic, T1	N0	M0
Stadium I B	T0, T1mic, T1	N1mic	M0
Stadium II A	T0, T1mic, T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Stadium II B	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stadium III A	T0, T1mic, T1, T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
Stadium III B	T4	N0, N1, N2	M0
Stadium III C	Nicht relevant	N3	M0
Stadium IV	Nicht relevant	Nicht relevant	M1

9.2 Kriterien des Differenzierungsgrades nach Elston und Ellis

Merkmale		Kriterien	Scorewerte
Tubulusausbildung		>75%	1
		10-75%	2
		<10	3
Kernpleomorphie		Gering	1
		Mittelgradig	2
		Stark	3
Mitoserate		0-5/10 HPF	1
		6-11/10 HPF	2
		≥ 12/10 HPF	3
Summenscore			3-9
Summenscore	Malignitätsgrad	G-Gruppe	Definition
3, 4, 5	Gering	G1	Gut differenziert
6, 7	Mäßig	G2	Mäßig differenziert
8, 9	Hoch	G3	Schlecht differenziert

9.3 Pathomorphologische Klassifikation der Tumoren gemäß WHO-Definition ⁴³

I. Duktale Karzinome

A Duktales invasives (nicht differenziertes) Karzinom

1. solides, szirrhöses und medulläres Karzinom
2. adenomatöses (adenoides) Karzinom

B Intraduktales Karzinom

1. nicht-invasives Karzinom (Duktales Carcinoma in situ)
2. Komedokarzinom
3. solides und kribiformes Karzinom
4. papilläres und intrazystisches Karzinom
5. Morbus Paget

C Invasives Karzinom mit spezieller Differenzierung

1. muzinöses Karzinom
2. medulläres Karzinom mit lymphoidem Stroma
3. adenoid-zystisches Karzinom
4. tubuläres Karzinom
5. apokrines Karzinom
6. Plattenepithelkarzinom

7. Karzinosarkom

II. Lobuläre Karzinome

A Carcinoma lobulare in situ

B Infiltrierendes lobuläres Karzinom

III. Sarkome

9.4 Datenerhebungsbögen der Mamma-Datenbank

Mamma-Datenbank
Bearbeiten Suchen Sortierung Datenauswahl Ausgabe Sonstiges Studie (Dr. Rjosk) Ende

NEUER SATZ Seite 3/5

LYMPHKNOTEN
Gesamtanzahl Gesamtmetastasen
Anzahl Level I Level II Level III
Metastasen Zusatz
pTNM-Klassifikation pT pN pM
Fernmetastasen (Op-Zeil)

REZEPTOREN
Östrogen Östrogen
Progesteron Progesteron
KI 67 KI 67
CERB CERB
EGF EGF
P-53 P-53
Stammhalter 1 Stammhalter 1
Stammhalter 2 Stammhalter 2

KNOCHENMARKSPUNKTION
Datum ck-pos Anzahl
1. 0
2. 0
3. 0
4. 0
5. 0
6. 0

Datensatz: 14 1 von 1

Formularansicht

Mamma-Datenbank
Bearbeiten Suchen Sortierung Datenauswahl Ausgabe Sonstiges Studie (Dr. Rjosk) Ende

NEUER SATZ Seite 2/5

ANAMNESE
Periodendauer Mammographie zusätzl. Mammadiagnostik
Familienanamnese Zytologie
Klinische Diagnose Sonographie
Lokalisation Operabilität
Klinik Primärtherapie

OPERATION
Schnellschnitt OP-Art
Kontrolaterale PE

HISTOLOGIE
Tumorgroße (in mm) TYP:
Ca in situ als/um Primärtum.

BEGLEITREAKTION
Tumorfunktion Tumorverteilung
Lymphangiosis Infiltration
Blutgefäßinvolvement Absetzungsrand
Lymphozytäre Reaktion Grading
Tumornekrose Grading (Summe)

Datensatz: 14 1 von 1

Formularansicht

Mamma-Datenbank
Bearbeiten Suchen Sortierung Datenauswahl Ausgabe Sonstiges Studie (Dr. Rjosk) Ende

NEUER SATZ Seite 5/5

ADRESSE
Ansede
Titel
Nachname
Vorname
Straße
Postleitzahl Ort
Telefon
Ansede

Datensatz: 14 1 von 1

Formularansicht

Mamma-Datenbank
Bearbeiten Suchen Sortierung Datenauswahl Ausgabe Sonstiges Studie (Dr. Rjosk) Ende

NEUER SATZ Seite 4/5

NACHBEHANDLUNG
Nachbehandlung Chemotherapie
Strahlentherapie Hormontherapie

KOMPLIKATIONEN
post-op. Komplikationen Beginn
Anämie Ende
Strahlenfolgen Dauer (in Monaten)
Extramamäre

REZIDIVVERFASSUNG
Rezidiv
Rezidiv Lokalisation
Rezidiv-Therapie
Rezidiv-Verlauf
Remissionsdauer (Mon)

Datensatz: 14 1 von 1

Formularansicht

10 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 6-1: Overall Survival im Gesamtkollektiv nach Menopausenstatus ($p < 0,0001$)	42
Abbildung 6-2: Rezidivfreie Zeit nach Menopausenstatus ($p < 0,0001$)	43
Abbildung 6-3: Overall Survival nach Nodalstatus im Gesamtkollektiv ($p < 0,0001$)	47
Abbildung 6-4: Overall Survival nach Nodalstatus der prämenopausalen Patientinnen ($p < 0,0001$)	47
Abbildung 6-5: Rezidivfreies Überleben nach Nodalstatus im Gesamtkollektiv ($p < 0,0001$)	49
Abbildung 6-6: Rezidivfreies Überleben der postmenopausalen Patientinnen nach Nodalstatus ($p < 0,0001$)	49
Abbildung 6-7: Rezidivfreies Überleben nach histologischem Differenzierungsgrad im Gesamtkollektiv ($p = 0,0005$)	52
Abbildung 6-8: Time to Recurrence unter den postmenopausalen Patientinnen nach Grading ($p = 0,0015$)	52
Abbildung 6-9: Time to Recurrence nach Östrogenrezeptorstatus im Gesamtkollektiv ($p = 0,0233$)	54
Abbildung 6-10: Time to Recurrence unter den prämenopausalen Patientinnen nach Östrogenrezeptorstatus ($p = 0,0464$)	55
Abbildung 6-11: Time to Recurrence nach Progesteronrezeptorstatus unter den prämenopausalen Patientinnen ($p = 0,0300$)	58
Abbildung 7-1: Altersverteilung und altersspezifische Inzidenz gemäß Daten aus dem Tumorregister München ²¹⁷	67
Abbildung 7-2: Überlebenskurven nach ER-Status für das rezidivfreie Überleben im Gesamtkollektiv von Knight et al ($n = 145$; $p = 0,01$)	73
Abbildung 7-3: Rezidivfreie Überlebenskurven für ER-positive und ER-negative Brustkrebsfälle nach Hilsenbeck et al 1998	76

11 TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 3-1: Molekulare Subtypen des Mammakarzinoms nach Profil der Genexpression	11
Tabelle 5-1: Altersverteilung und Menopausenstatus bei Erstdiagnose im Gesamtkollektiv	33
Tabelle 5-2: Verteilung des Tumorstadiums im Gesamtkollektiv	34
Tabelle 5-3: Verteilung des Nodalstatus	35
Tabelle 5-4: Verteilung des histologischen Differenzierungsgrades	35
Tabelle 5-5: Verteilung der Differenzierungsgrade nach ER- und Menopausenstatus	36
Tabelle 5-6: Verteilung der Differenzierungsgrade nach PR- und Menopausenstatus	37
Tabelle 5-7: Verteilung des Östrogenrezeptorstatus im Gesamtkollektiv	37
Tabelle 5-8: Verteilung des Progesteronrezeptorstatus im Gesamtkollektiv	38
Tabelle 5-9: Verteilung der Hormonrezeptorkombinationen im Gesamtkollektiv	38
Tabelle 5-10: Verteilung des histologischen Tumortyps im Gesamtkollektiv	39
Tabelle 6-1: Verteilung der Rezidive und Todesfälle nach Menopausenstatus und Altersklassen	41
Tabelle 6-2 – Overall Survival im Gesamtkollektiv	42
Tabelle 6-3: Rezidivfreie Überlebenszeit nach Menopausenstatus	43

Tabelle 6-4: Gesamtüberleben nach Tumorgröße.....	44
Tabelle 6-5: Progressionsfreie Überlebenszeit nach Tumorgröße	45
Tabelle 6-6: Gesamtüberleben nach Nodalstatus	46
Tabelle 6-7: Rezidivfreie Überlebenszeit nach Nodalstatus	48
Tabelle 6-8: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom histologischen Differenzierungsgrad	50
Tabelle 6-9: Rezidivfreie Überlebenszeit nach Grading	51
Tabelle 6-10: Gesamtüberleben nach Östrogenrezeptorstatus.....	53
Tabelle 6-11: Rezidivfreies Überleben nach Östrogenrezeptorstatus	54
Tabelle 6-12: Gesamtüberleben nach Progesteronrezeptorstatus.....	56
Tabelle 6-13: Rezidivfreies Überleben nach Progesteronrezeptorstatus	57
Tabelle 6-14: Gesamtüberleben nach Hormonrezeptorstatuskombination	59
Tabelle 6-15: Time to Recurrence nach Hormonrezeptorstatus.....	60
Tabelle 6-16 Multivariate Cox-Regression des Overall Survival (Globale Null-Hypothese $p < 0,0001$) .	62
Tabelle 6-17: Cox-Regression zur rezidivfreien Überlebenszeit (Globale Null-Hypothese $p = 0,0005$) .	62

12 LITERATURVERZEICHNIS

1. Gray H. Anatomy of the Human Body. Philadelphia: Lea & Febiger, 1918.
2. Engel J, Beinert M, Delius M, Hölzel D, Schubert-Fritschle G. Epidemiologie. In: Janni W, editor. Manual Mammakarzinome - Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. München: Tumorzentrum München; 2007. p. 1-11.
3. Beatson, GT. On the Treatment of Inoperable Cases of Carcinoma of the Mama: Suggestions for New Methods of Treatment, with Illustrative Cases. Lancet , 104-107. 11-7-1896.
Ref Type: Abstract
4. Jensen EV, Block GE, Smith S, Kyser K, DeSombre ER. Estrogen receptors and breast cancer response to adrenalectomy. Natl.Cancer Inst.Monogr 1971;34:55-70.
5. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Lancet 1998;351:1451-67.
6. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Lancet 2005;365:1687-717.
7. Bentzon N, Durning M, Rasmussen BB, Mouridsen H, Kroman N. Prognostic effect of estrogen receptor status across age in primary breast cancer. Int J Cancer 2007.
8. Dunnwald LK, Rossing MA, Li CI. Hormone receptor status, tumor characteristics, and prognosis: a prospective cohort of breast cancer patients. Breast Cancer Res. 2007;9:R6.
9. Grann VR, Troxel AB, Zojwalla NJ, Jacobson JS, Hershman D, Neugut AI. Hormone receptor status and survival in a population-based cohort of patients with breast carcinoma. Cancer 2005;103:2241-51.
10. Nixon AJ, Neuberger D, Hayes DF, Gelman R, Connolly JL, Schnitt S et al. Relationship of patient age to pathologic features of the tumor and prognosis for patients with stage I or II breast cancer. J Clin.Oncol. 1994;12:888-94.

11. Albain KS, Allred DC, Clark GM. Breast cancer outcome and predictors of outcome: are there age differentials? J Natl.Cancer Inst.Monogr 1994;35-42.
12. Costa SD, Lange S, Klinga K, Merkle E, Kaufmann M. Factors influencing the prognostic role of oestrogen and progesterone receptor levels in breast cancer--results of the analysis of 670 patients with 11 years of follow-up. Eur.J Cancer 2002;38:1329-34.
13. Takeuchi H, Baba H, Kano T, Maehara Y. The time-related changes of the importance of prognostic factors in breast cancer. A sequential multivariate analysis of 1423 Japanese patients. Breast Cancer Res.Treat. 2005;94:273-78.
14. Gebauer G, Fehm T, Lang N, Jager W. Tumor size, axillary lymph node status and steroid receptor expression in breast cancer: prognostic relevance 5 years after surgery. Breast Cancer Res.Treat. 2002;75:167-73.
15. World Health Organization Factsheet.
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/index.html> . 2006.
Ref Type: Electronic Citation
16. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.(Hrsg). Krebs in Deutschland 2003 - 2004, Häufigkeiten und Trends. 2008. Berlin. 30-7-2008.
Ref Type: Report
17. Sauer H, Projektgruppe Mammakarzinom München. Mammakarzinome Manual - Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Medizinische Klinik und Poliklinik III - Großhadern. Klinikum der Universität München, Marchioninistraße 15 81377 München: Tumorzentrum München, 2005.
18. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Themenheft 25. 2007.
Ref Type: Generic
19. Roche Lexikon Medizin. München – Jena: Urban & Fischer Verlag, 2003.
20. Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D, Thor AD, Allred DC, Clark GM et al. Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. Arch.Pathol.Lab Med. 2000;124:966-78.
21. Arriagada R, Rutqvist LE, Skoog L, Johansson H, Kramar A. Prognostic factors and natural history in lymph node-negative breast cancer patients. Breast Cancer Res.Treat. 1992;21:101-09.
22. Atkinson EN, Brown BW, Montague ED. Tumor volume, nodal status, and metastasis in breast cancer in women. J.Natl.Cancer Inst. 1986;76:171-78.
23. Collan YU, Eskelinen MJ, Nordling SA, Lipponen P, Pesonen E, Kumpusalo LM et al. Prognostic studies in breast cancer. Multivariate combination of nodal status, proliferation index, tumor size, and DNA ploidy. Acta Oncol. 1994;33:873-78.
24. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. Cancer 1989;63:181-87.
25. Rosen PP, Groshen S. Factors influencing survival and prognosis in early breast carcinoma (T1N0M0-T1N1M0). Assessment of 644 patients with median follow-up of 18 years. Surg.Clin.North Am. 1990;70:937-62.
26. Nemoto T, Vana J, Bedwani RN, Baker HW, McGregor FH, Murphy GP. Management and survival of female breast cancer: results of a national survey by the American College of Surgeons. Cancer 1980;45:2917-24.
27. Seidman JD, Schnaper LA, Aisner SC. Relationship of the size of the invasive component of

- the primary breast carcinoma to axillary lymph node metastasis. *Cancer* 1995;75:65-71.
28. Kollias J, Elston CW, Ellis IO, Robertson JF, Blamey RW. Early-onset breast cancer--histopathological and prognostic considerations. *Br.J.Cancer* 1997;75:1318-23.
 29. Rosen PP, Groshen S, Kinne DW, Norton L. Factors influencing prognosis in node-negative breast carcinoma: analysis of 767 T1N0M0/T2N0M0 patients with long-term follow-up. *J.Clin.Oncol.* 1993;11:2090-100.
 30. Tsangaris TN, Knox SM, Cheek JH. Tumor hormone receptor status and recurrences in premenopausal patients with node-negative breast carcinoma. *Cancer* 1992;69:984-87.
 31. Soerjomataram I, Louwman MW, Ribot JG, Roukema JA, Coebergh JW. An overview of prognostic factors for long-term survivors of breast cancer. *Breast Cancer Res.Treat.* 2007.
 32. Fisher B, Bauer M, Wickerham DL, Redmond CK, Fisher ER, Cruz AB et al. Relation of number of positive axillary nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer. An NSABP update. *Cancer* 1983;52:1551-57.
 33. Zurrida S, Morabito A, Galimberti V, Luini A, Greco M, Bartoli C et al. Importance of the level of axillary involvement in relation to traditional variables in the prognosis of breast cancer. *Int.J.Oncol.* 1999;15:475-80.
 34. Nemoto T, Natarajan N, Bedwani R, Vana J, Murphy GP. Breast cancer in the medial half. Results of 1978 National Survey of the American College of Surgeons. *Cancer* 1983;51:1333-38.
 35. Saez RA, McGuire WL, Clark GM. Prognostic factors in breast cancer. *Semin.Surg.Oncol.* 1989;5:102-10.
 36. Weaver DL, Rosenberg RD, Barlow WE, Ichikawa L, Carney PA, Kerlikowske K et al. Pathologic findings from the Breast Cancer Surveillance Consortium: population-based outcomes in women undergoing biopsy after screening mammography. *Cancer* 2006;106:732-42.
 37. Silverstein MJ, Skinner KA, Lomis TJ. Predicting axillary nodal positivity in 2282 patients with breast carcinoma. *World J.Surg.* 2001;25:767-72.
 38. Bloom HJ, RICHARDSON WW. Histological grading and prognosis in breast cancer; a study of 1409 cases of which 359 have been followed for 15 years. *Br.J.Cancer* 1957;11:359-77.
 39. Ellis IO, Galea M, Broughton N, Locker A, Blamey RW, Elston CW. Pathological prognostic factors in breast cancer. II. Histological type. Relationship with survival in a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1992;20:479-89.
 40. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1991;19:403-10.
 41. Davis BW, Gelber RD, Goldhirsch A, Hartmann WH, Locher GW, Reed R et al. Prognostic significance of tumor grade in clinical trials of adjuvant therapy for breast cancer with axillary lymph node metastasis. *Cancer* 1986;58:2662-70.
 42. Amat S, Penault-Llorca F, Cure H, Le BG, Achard JL, Van P, I et al. Scarff-Bloom-Richardson (SBR) grading: a pleiotropic marker of chemosensitivity in invasive ductal breast carcinomas treated by neoadjuvant chemotherapy. *Int J Oncol.* 2002;20:791-96.
 43. [Histological typing of breast tumors. Second edition. World Health Organization. Geneva, 1981]. *Ann.Pathol.* 1982;2:91-105.
 44. Jensen EV, Jordan VC. The estrogen receptor: a model for molecular medicine. *Clin.Cancer*

Res. 2003;9:1980-89.

45. McGuire WL. Current status of estrogen receptors in human breast cancer. *Cancer* 1975;36:638-44.
46. Green S, Walter P, Greene G, Krust A, Goffin C, Jensen E et al. Cloning of the human oestrogen receptor cDNA. *J Steroid Biochem.* 1986;24:77-83.
47. Greene GL, Gilna P, Waterfield M, Baker A, Hort Y, Shine J. Sequence and expression of human estrogen receptor complementary DNA. *Science* 1986;231:1150-54.
48. Green S, Walter P, Kumar V, Krust A, Bornert JM, Argos P et al. Human oestrogen receptor cDNA: sequence, expression and homology to v-erb-A. *Nature* 1986;320:134-39.
49. Dahlman-Wright K, Cavailles V, Fuqua SA, Jordan VC, Katzenellenbogen JA, Korach KS et al. International Union of Pharmacology. LXIV. Estrogen receptors. *Pharmacol.Rev.* 2006;58:773-81.
50. Gotteland M, Desauty G, Delarue JC, Liu L, May E. Human estrogen receptor messenger RNA variants in both normal and tumor breast tissues. *Mol.Cell Endocrinol.* 1995;112:1-13.
51. Osborne CK, Zhao H, Fuqua SA. Selective estrogen receptor modulators: structure, function, and clinical use. *J Clin.Oncol.* 2000;18:3172-86.
52. Song RX, Zhang Z, Santen RJ. Estrogen rapid action via protein complex formation involving ERalpha and Src. *Trends Endocrinol.Metab* 2005;16:347-53.
53. Thomas P, Pang Y, Filardo EJ, Dong J. Identity of an estrogen membrane receptor coupled to a G protein in human breast cancer cells. *Endocrinology* 2005;146:624-32.
54. Foulkes WD. p53--master and commander. *N.Engl.J Med.* 2007;357:2539-41.
55. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;365:1687-717.
56. Fisher B, Redmond C, Fisher ER, Caplan R. Relative worth of estrogen or progesterone receptor and pathologic characteristics of differentiation as indicators of prognosis in node negative breast cancer patients: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-06. *J Clin.Oncol.* 1988;6:1076-87.
57. Crowe JP, Hubay CA, Pearson OH, Marshall JS, Rosenblatt J, Mansour EG et al. Estrogen receptor status as a prognostic indicator for stage I breast cancer patients. *Breast Cancer Res.Treat.* 1982;2:171-76.
58. McGuire WL, Tandon AK, Allred DC, Chamness GC, Clark GM. How to use prognostic factors in axillary node-negative breast cancer patients. *J Natl.Cancer Inst.* 1990;82:1006-15.
59. Adami HO, Graffman S, Lindgren A, Sallstrom J. Prognostic implication of estrogen receptor content in breast cancer. *Breast Cancer Res.Treat.* 1985;5:293-300.
60. Hilsenbeck SG, Ravdin PM, de Moor CA, Chamness GC, Osborne CK, Clark GM. Time-dependence of hazard ratios for prognostic factors in primary breast cancer. *Breast Cancer Res.Treat.* 1998;52:227-37.
61. Schmitt M, Thomssen C, Ulm K, Seiderer A, Harbeck N, Hofler H et al. Time-varying prognostic impact of tumour biological factors urokinase (uPA), PAI-1 and steroid hormone receptor status in primary breast cancer. *Br.J Cancer* 1997;76:306-11.
62. Knoop AS, Bentzen SM, Nielsen MM, Rasmussen BB, Rose C. Value of epidermal growth factor receptor, HER2, p53, and steroid receptors in predicting the efficacy of tamoxifen in

- high-risk postmenopausal breast cancer patients. *J Clin.Oncol.* 2001;19:3376-84.
63. Chu KC, Anderson WF, Fritz A, Ries LA, Brawley OW. Frequency distributions of breast cancer characteristics classified by estrogen receptor and progesterone receptor status for eight racial/ethnic groups. *Cancer* 2001;92:37-45.
 64. Elledge RM, Fuqua SA, Clark GM, Pujol P, Allred DC, McGuire WL. Prognostic significance of p53 gene alterations in node-negative breast cancer. *Breast Cancer Res.Treat.* 1993;26:225-35.
 65. Falette N, Paperin MP, Treilleux I, Gratadour AC, Peloux N, Mignotte H et al. Prognostic value of P53 gene mutations in a large series of node-negative breast cancer patients. *Cancer Res.* 1998;58:1451-55.
 66. Ferrero-Pous M, Hacene K, Bouchet C, Le D, V, Tubiana-Hulin M, Spyrtos F. Relationship between c-erbB-2 and other tumor characteristics in breast cancer prognosis. *Clin.Cancer Res.* 2000;6:4745-54.
 67. Andrulis IL, Bull SB, Blackstein ME, Sutherland D, Mak C, Sidlofsky S et al. neu/erbB-2 amplification identifies a poor-prognosis group of women with node-negative breast cancer. Toronto Breast Cancer Study Group. *J Clin.Oncol.* 1998;16:1340-49.
 68. Tandon AK, Clark GM, Chamness GC, Ullrich A, McGuire WL. HER-2/neu oncogene protein and prognosis in breast cancer. *J Clin.Oncol.* 1989;7:1120-28.
 69. Insa A, Lluch A, Prosper F, Marugan I, Martinez-Agullo A, Garcia-Conde J. Prognostic factors predicting survival from first recurrence in patients with metastatic breast cancer: analysis of 439 patients. *Breast Cancer Res.Treat.* 1999;56:67-78.
 70. Bardou VJ, Arpino G, Elledge RM, Osborne CK, Clark GM. Progesterone receptor status significantly improves outcome prediction over estrogen receptor status alone for adjuvant endocrine therapy in two large breast cancer databases. *J.Clin.Oncol.* 2003;21:1973-79.
 71. Yu KD, Liu GY, Di GH, Wu J, Lu JS, Shen KW et al. Progesterone receptor status provides predictive value for adjuvant endocrine therapy in older estrogen receptor-positive breast cancer patients. *Breast* 2007;16:307-15.
 72. Taguchi T. [Trend to adjuvant systemic treatment regimens for patients with early breast cancer--meeting highlights of St. Gallen Conference 2005]. *Gan To Kagaku Ryoho* 2006;33:567-83.
 73. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn HJ. Meeting highlights: international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005. *Ann.Oncol.* 2005;16:1569-83.
 74. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Coates AS, Senn HJ. Meeting highlights: International Consensus Panel on the Treatment of Primary Breast Cancer. Seventh International Conference on Adjuvant Therapy of Primary Breast Cancer. *J Clin.Oncol.* 2001;19:3817-27.
 75. Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn HJ. Meeting highlights: updated international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer. *J Clin.Oncol.* 2003;21:3357-65.
 76. Gnant M, Harbeck N, Thomssen C. St. Gallen 2011: Summary of the Consensus Discussion. *Breast Care (Basel)* 2011;6:136-41.
 77. Schnitt SJ. Classification and prognosis of invasive breast cancer: from morphology to molecular taxonomy. *Mod.Pathol.* 2010;23 Suppl 2:S60-S64.
 78. Deutsche Krebsgesellschaft e.V.(DKG) und Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG). Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge

des Mammakarzinoms. (1. Aktualisierung 2008). 2008. München, W.Zuckschwerdt Verlag GmbH, Industriestraße 1, D-82110 Germering/München.
Ref Type: Generic

79. Homaei-Shandiz F, Ghavam-Nassiri MR, Sharifi N, Homaei-Shandiz AH, Taghizadeh-Kermani A, Torshizi SA et al. Evaluation of the relationship between human epidermal growth factor receptor-2/neu (c-erbB-2) amplification and pathologic grading in patients with breast cancer. *Saudi.Med.J* 2006;27:1810-14.
80. Bange J, Zwick E, Ullrich A. Molecular targets for breast cancer therapy and prevention. *Nat.Med.* 2001;7:548-52.
81. Harris L, Fritsche H, Mennel R, Norton L, Ravdin P, Taube S et al. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin.Oncol.* 2007;25:5287-312.
82. Harvard Report on Cancer Prevention Volume 1: Causes of Human Cancer. *Cancer Causes and Control.* 1996:7.
83. Mucha L, Stephenson J, Morandi N, Dirani R. Meta-analysis of disease risk associated with smoking, by gender and intensity of smoking. *Gend.Med.* 2006;3:279-91.
84. Ha M, Mabuchi K, Sigurdson AJ, Freedman DM, Linet MS, Doody MM et al. Smoking cigarettes before first childbirth and risk of breast cancer. *Am.J.Epidemiol.* 2007;166:55-61.
85. Sagiv SK, Gaudet MM, Eng SM, Abrahamson PE, Shantakumar S, Teitelbaum SL et al. Active and passive cigarette smoke and breast cancer survival. *Ann.Epidemiol.* 2007;17:385-93.
86. Baptista MZ, Altundag K, Akyurek S, Altundag O. Tobacco smoking and breast cancer. *Breast J.* 2006;12:396-97.
87. Cui Y, Miller AB, Rohan TE. Cigarette smoking and breast cancer risk: update of a prospective cohort study. *Breast Cancer Res.Treat.* 2006;100:293-99.
88. Zhang S, Hunter DJ, Hankinson SE, Giovannucci EL, Rosner BA, Colditz GA et al. A prospective study of folate intake and the risk of breast cancer. *JAMA* 1999;281:1632-37.
89. Baglietto L, English DR, Gertig DM, Hopper JL, Giles GG. Does dietary folate intake modify effect of alcohol consumption on breast cancer risk? Prospective cohort study. *BMJ* 2005;331:807.
90. Zhang SM, Willett WC, Selhub J, Hunter DJ, Giovannucci EL, Holmes MD et al. Plasma folate, vitamin B6, vitamin B12, homocysteine, and risk of breast cancer. *J.Natl.Cancer Inst.* 2003;95:373-80.
91. Zhang SM, Lee IM, Manson JE, Cook NR, Willett WC, Buring JE. Alcohol consumption and breast cancer risk in the Women's Health Study. *Am.J.Epidemiol.* 2007;165:667-76.
92. Thun MJ, Peto R, Lopez AD, Monaco JH, Henley SJ, Heath CW, Jr. et al. Alcohol consumption and mortality among middle-aged and elderly U.S. adults. *N.Engl.J.Med.* 1997;337:1705-14.
93. Malin A, Matthews CE, Shu XO, Cai H, Dai Q, Jin F et al. Energy balance and breast cancer risk. *Cancer Epidemiol.Biomarkers Prev.* 2005;14:1496-501.
94. Rockhill B, Willett WC, Hunter DJ, Manson JE, Hankinson SE, Colditz GA. A prospective study of recreational physical activity and breast cancer risk. *Arch.Intern.Med.* 1999;159:2290-96.
95. Hu FB, Willett WC, Li T, Stampfer MJ, Colditz GA, Manson JE. Adiposity as compared with physical activity in predicting mortality among women. *N.Engl.J.Med.* 2004;351:2694-703.
96. Lahmann PH, Friedenreich C, Schuit AJ, Salvini S, Allen NE, Key TJ et al. Physical activity

- and breast cancer risk: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Cancer Epidemiol.Biomarkers Prev.* 2007;16:36-42.
97. Chlebowski RT, Blackburn GL, Thomson CA, Nixon DW, Shapiro A, Hoy MK et al. Dietary fat reduction and breast cancer outcome: interim efficacy results from the Women's Intervention Nutrition Study. *J Natl.Cancer Inst.* 2006;98:1767-76.
 98. Pierce JP, Natarajan L, Caan BJ, Parker BA, Greenberg ER, Flatt SW et al. Influence of a diet very high in vegetables, fruit, and fiber and low in fat on prognosis following treatment for breast cancer: the Women's Healthy Eating and Living (WHEL) randomized trial. *JAMA* 2007;298:289-98.
 99. Welsh J. Vitamin D and breast cancer: insights from animal models. *Am.J.Clin.Nutr.* 2004;80:1721S-4S.
 100. Shin MH, Holmes MD, Hankinson SE, Wu K, Colditz GA, Willett WC. Intake of dairy products, calcium, and vitamin d and risk of breast cancer. *J.Natl.Cancer Inst.* 2002;94:1301-11.
 101. Jacobs EJ, Thun MJ, Bain EB, Rodriguez C, Henley SJ, Calle EE. A large cohort study of long-term daily use of adult-strength aspirin and cancer incidence. *J.Natl.Cancer Inst.* 2007;99:608-15.
 102. Cook NR, Lee IM, Gaziano JM, Gordon D, Ridker PM, Manson JE et al. Low-dose aspirin in the primary prevention of cancer: the Women's Health Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;294:47-55.
 103. U.S.Food and Drug Administration. Tamoxifen Information. <http://www.fda.gov/cder/news/tamoxifen/default.htm> . 7-7-2005. 29-7-2008.
Ref Type: Electronic Citation
 104. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Redmond CK, Kavanah M, Cronin WM et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J.Natl.Cancer Inst.* 1998;90:1371-88.
 105. Cserni G. The impact of axillary lymphadenopathy on further treatment in breast cancer? A model for clinical staging. *Pathol.Oncol.Res.* 1998;4:301-03.
 106. Prof.Dr.med.Hansjörg Sauer, Projektgruppe Mammakarzinom München. Mammakarzinome Manual - Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Medizinische Klinik und Poliklinik III - Großhadern. Klinikum der Universität München, Marchioninistraße 15 81377 München: Tumorzentrum München, 2005.
 107. Muth CP. [Value of mammography and ultrasound in diagnosis of breast carcinoma]. *Zentralbl.Chir* 1998;123 Suppl 5:33-36.
 108. WHO. Screening for Breast Cancer. <http://www.who.int/cancer/detection/breastcancer/en/> . 18-6-2007.
Ref Type: Electronic Citation
 109. Arbyn M, Van OH, Lynge E, Micksche M, Faivre J, Jordan J. European Commission's proposal for a council recommendation on cancer screening. *BMJ* 2003;327:289-90.
 110. Thierse, W. Amtliches Protokoll der 246. Sitzung des Deutschen Bundestages am Freitag, dem 28. Juni 2002. 28-6-2002.
Ref Type: Generic
 111. Duffy SW, Smith RA, Gabe R, Tabar L, Yen AM, Chen TH. Screening for breast cancer. *Surg.Oncol.Clin.N.Am.* 2005;14:671-97.
 112. Shen Y, Yang Y, Inoue LY, Munsell MF, Miller AB, Berry DA. Role of detection method in predicting breast cancer survival: analysis of randomized screening trials. *J.Natl.Cancer Inst.*

2005;97:1195-203.

113. Clayforth C, Fritschi L, McEvoy S, Byrne MJ, Wylie E, Threlfall T et al. Assessing the effectiveness of a mammography screening service. *ANZ.J.Surg.* 2005;75:631-36.
114. Gabe R, Duffy SW. Evaluation of service screening mammography in practice: the impact on breast cancer mortality. *Ann.Oncol.* 2005;16 Suppl 2:ii153-ii162.
115. Ghafoor A, Jemal A, Ward E, Cokkinides V, Smith R, Thun M. Trends in breast cancer by race and ethnicity. *CA Cancer J.Clin.* 2003;53:342-55.
116. Ernst MF, Voogd AC, Coebergh JW, Roukema JA. Breast carcinoma diagnosis, treatment, and prognosis before and after the introduction of mass mammographic screening. *Cancer* 2004;100:1337-44.
117. Klemi PJ, Parvinen I, Pylkkanen L, Kauhava L, Immonen-Raiha P, Rasanen O et al. Significant improvement in breast cancer survival through population-based mammography screening. *Breast* 2003;12:308-13.
118. Tabar L, Dean PB. Mammography and breast cancer: the new era. *Int.J.Gynaecol.Obstet.* 2003;82:319-26.
119. Gotzsche PC. Mammography service screening and mortality. *Lancet* 2003;362:329-30.
120. Biedermann KJ, Schiesser M. [Practical aspects of breast ultrasound]. *Schweiz.Rundsch.Med.Prax.* 2004;93:707-11.
121. Rahbar G, Sie AC, Hansen GC, Prince JS, Melany ML, Reynolds HE et al. Benign versus malignant solid breast masses: US differentiation. *Radiology* 1999;213:889-94.
122. Flobbe K, Kessels AG, Severens JL, Beets GL, de Koning HJ, von Meyenfeldt MF et al. Costs and effects of ultrasonography in the evaluation of palpable breast masses. *Int.J.Technol.Assess.Health Care* 2004;20:440-48.
123. Flobbe K, Bosch AM, Kessels AG, Beets GL, Nelemans PJ, von Meyenfeldt MF et al. The additional diagnostic value of ultrasonography in the diagnosis of breast cancer. *Arch.Intern.Med.* 2003;163:1194-99.
124. Perry NM. Quality assurance in the diagnosis of breast disease. *EUSOMA Working Party. Eur.J Cancer* 2001;37:159-72.
125. Meunier M, Clough K. Fine needle aspiration cytology versus percutaneous biopsy of nonpalpable breast lesions. *Eur.J Radiol.* 2002;42:10-16.
126. Mansfield CM. Early breast cancer its history and results of treatment. *Exp.Biol.Med.* 1976;5:1-129.
127. Halsted, W. S. The Results of Radical Operations for the Cure of Carcinoma of the Breast. *Annals of Surgery* 46, 1-19. 1907.
Ref Type: Abstract
128. Baker RR, Montague AC, Childs JN. A comparison of modified radical mastectomy to radical mastectomy in the treatment of operable breast cancer. *Ann.Surg.* 1979;189:553-59.
129. Martin JK, Jr., van Heerden JA, Taylor WF, Gaffey TA. Is modified radical mastectomy really equivalent to radical mastectomy in treatment of carcinoma of the breast? *Cancer* 1986;57:510-18.
130. Veronesi U, Zurrada S. [Surgery of the breast: 100 years after Halsted]. *Chir Ital.* 1995;47:1-4.
131. Veronesi U, Salvadori B, Luini A, Greco M, Saccozzi R, del VM et al. Breast conservation is a

- safe method in patients with small cancer of the breast. Long-term results of three randomised trials on 1,973 patients. *Eur.J.Cancer* 1995;31A:1574-79.
132. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N.Engl.J.Med.* 2002;347:1227-32.
 133. Gerber B, Krause A, Reimer T, Muller H, Kuchenmeister I, Makovitzky J et al. Skin-sparing mastectomy with conservation of the nipple-areola complex and autologous reconstruction is an oncologically safe procedure. *Ann.Surg.* 2003;238:120-27.
 134. Brito RA, Valero V, Buzdar AU, Booser DJ, Ames F, Strom E et al. Long-term results of combined-modality therapy for locally advanced breast cancer with ipsilateral supraclavicular metastases: The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center experience. *J Clin.Oncol.* 2001;19:628-33.
 135. Fisher B, Brown A, Mamounas E, Wieand S, Robidoux A, Margolese RG et al. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Clin.Oncol.* 1997;15:2483-93.
 136. Dees EC, Shulman LN, Souba WW, Smith BL. Does information from axillary dissection change treatment in clinically node-negative patients with breast cancer? An algorithm for assessment of impact of axillary dissection. *Ann.Surg.* 1997;226:279-86.
 137. Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch.Surg.* 1992;127:392-99.
 138. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann.Surg.* 1994;220:391-98.
 139. Giuliano AE. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in breast cancer. *JAMA* 1997;277:791-92.
 140. Albertini JJ, Lyman GH, Cox C, Yeatman T, Balducci L, Ku N et al. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer. *JAMA* 1996;276:1818-22.
 141. Krag D, Weaver D, Ashikaga T, Moffat F, Klimberg VS, Shriver C et al. The sentinel node in breast cancer--a multicenter validation study. *N.Engl.J Med.* 1998;339:941-46.
 142. Turner RR, Ollila DW, Krasne DL, Giuliano AE. Histopathologic validation of the sentinel lymph node hypothesis for breast carcinoma. *Ann.Surg.* 1997;226:271-76.
 143. Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, Viale G, Zurrida S, Bedoni M et al. Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. *Lancet* 1997;349:1864-67.
 144. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Luini A, Zurrida S, Galimberti V et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N.Engl.J Med.* 2003;349:546-53.
 145. Haid A, Kuehn T, Konstantiniuk P, Koberle-Wuhrer R, Knauer M, Kreienberg R et al. Shoulder-arm morbidity following axillary dissection and sentinel node only biopsy for breast cancer. *Eur.J Surg.Oncol.* 2002;28:705-10.
 146. Giuliano AE, Haigh PI, Brennan MB, Hansen NM, Kelley MC, Ye W et al. Prospective observational study of sentinel lymphadenectomy without further axillary dissection in patients with sentinel node-negative breast cancer. *J Clin.Oncol.* 2000;18:2553-59.
 147. Haid A, Koberle-Wuhrer R, Knauer M, Burtscher J, Fritzsche H, Peschina W et al. Morbidity of breast cancer patients following complete axillary dissection or sentinel node biopsy only: a

- comparative evaluation. *Breast Cancer Res.Treat.* 2002;73:31-36.
148. Peintinger F, Reitsamer R, Stranzl H, Ralph G. Comparison of quality of life and arm complaints after axillary lymph node dissection vs sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients. *Br.J Cancer* 2003;89:648-52.
 149. Schrenk P, Rieger R, Shamiyeh A, Wayand W. Morbidity following sentinel lymph node biopsy versus axillary lymph node dissection for patients with breast carcinoma. *Cancer* 2000;88:608-14.
 150. Bauerfeind I, Himsi I, Kuhn T, Untch M, Hepp H. [Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: state of the art]. *Gynakol.Geburtshilfliche Rundsch.* 2004;44:84-91.
 151. Kuehn T, Bembenek A, Decker T, Munz DL, Sautter-Bihl ML, Untch M et al. A concept for the clinical implementation of sentinel lymph node biopsy in patients with breast carcinoma with special regard to quality assurance. *Cancer* 2005;103:451-61.
 152. Bauerfeind IG, Kahlert S, Himsi I, Sorokina Y, Ruehl IM, Lebeau A et al. The risk of non-sentinel metastases in primary breast cancer. *Anticancer Res.* 2007;27:1929-32.
 153. Engel J, Kerr J, Schlesinger-Raab A, Sauer H, Holzel D. Axilla surgery severely affects quality of life: results of a 5-year prospective study in breast cancer patients. *Breast Cancer Res.Treat.* 2003;79:47-57.
 154. Jatoi I, Proschan MA. Randomized trials of breast-conserving therapy versus mastectomy for primary breast cancer: a pooled analysis of updated results. *Am J Clin.Oncol.* 2005;28:289-94.
 155. Liljegren G, Holmberg L, Adami HO, Westman G, Graffman S, Bergh J. Sector resection with or without postoperative radiotherapy for stage I breast cancer: five-year results of a randomized trial. Uppsala-Orebro Breast Cancer Study Group. *J Natl.Cancer Inst.* 1994;86:717-22.
 156. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N.Engl.J Med.* 2002;347:1233-41.
 157. Whelan TJ, Julian J, Wright J, Jadad AR, Levine ML. Does locoregional radiation therapy improve survival in breast cancer? A meta-analysis. *J Clin.Oncol.* 2000;18:1220-29.
 158. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans P, Struikmans H, Van den BW, Barillot I et al. Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation. *N.Engl.J Med.* 2001;345:1378-87.
 159. Romestaing P, Lehingue Y, Carrie C, Coquard R, Montbarbon X, Ardiet JM et al. Role of a 10-Gy boost in the conservative treatment of early breast cancer: results of a randomized clinical trial in Lyon, France. *J Clin.Oncol.* 1997;15:963-68.
 160. Straus K, Lichter A, Lippman M, Danforth D, Swain S, Cowan K et al. Results of the National Cancer Institute early breast cancer trial. *J Natl.Cancer Inst.Monogr* 1992;27-32.
 161. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy. 133 randomised trials involving 31,000 recurrences and 24,000 deaths among 75,000 women. *Lancet* 1992;339:1-15.
 162. Gershonovich M, Chaudri HA, Campos D, Lurie H, Bonaventura A, Jeffrey M et al. Letrozole, a new oral aromatase inhibitor: randomised trial comparing 2.5 mg daily, 0.5 mg daily and aminoglutethimide in postmenopausal women with advanced breast cancer. Letrozole International Trial Group (AR/BC3). *Ann.Oncol.* 1998;9:639-45.
 163. Robertson JF, Osborne CK, Howell A, Jones SE, Mauriac L, Ellis M et al. Fulvestrant versus anastrozole for the treatment of advanced breast carcinoma in postmenopausal women: a

- prospective combined analysis of two multicenter trials. *Cancer* 2003;98:229-38.
164. Klijn JG, Blamey RW, Boccardo F, Tominaga T, Duchateau L, Sylvester R. Combined tamoxifen and luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist versus LHRH agonist alone in premenopausal advanced breast cancer: a meta-analysis of four randomized trials. *J Clin.Oncol.* 2001;19:343-53.
 165. Taylor CW, Green S, Dalton WS, Martino S, Rector D, Ingle JN et al. Multicenter randomized clinical trial of goserelin versus surgical ovariectomy in premenopausal patients with receptor-positive metastatic breast cancer: an intergroup study. *J Clin.Oncol.* 1998;16:994-99.
 166. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Ovarian ablation in early breast cancer: overview of the randomised trials. *Lancet* 1996;348:1189-96.
 167. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, Wickerham DL, Fisher ER, Mamounas E et al. Tamoxifen in treatment of intraductal breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-24 randomised controlled trial. *Lancet* 1999;353:1993-2000.
 168. Howell A, Cuzick J, Baum M, Buzdar A, Dowsett M, Forbes JF et al. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 2005;365:60-62.
 169. Coombes RC, Kilburn LS, Snowdon CF, Paridaens R, Coleman RE, Jones SE et al. Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2-3 years' tamoxifen treatment (Intergroup Exemestane Study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369:559-70.
 170. Jakesz R, Jonat W, Gnant M, Mittlboeck M, Greil R, Tausch C et al. Switching of postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer to anastrozole after 2 years' adjuvant tamoxifen: combined results of ABCSG trial 8 and ARNO 95 trial. *Lancet* 2005;366:455-62.
 171. Goldner C. *Die Psychoszene*. Aschaffenburg, München: Alibri Verlag, 2000:14-40.
 172. Molassiotis A, Scott JA, Kearney N, Pud D, Magri M, Selvekerova S et al. Complementary and alternative medicine use in breast cancer patients in Europe. *Support.Care Cancer* 2006;14:260-67.
 173. Boon HS, Olatunde F, Zick SM. Trends in complementary/alternative medicine use by breast cancer survivors: comparing survey data from 1998 and 2005. *BMC.Womens Health* 2007;7:4.
 174. Cui Y, Shu XO, Gao Y, Wen W, Ruan ZX, Jin F et al. Use of complementary and alternative medicine by chinese women with breast cancer. *Breast Cancer Res.Treat.* 2004;85:263-70.
 175. Navo MA, Phan J, Vaughan C, Palmer JL, Michaud L, Jones KL et al. An assessment of the utilization of complementary and alternative medication in women with gynecologic or breast malignancies. *J Clin.Oncol.* 2004;22:671-77.
 176. Munstedt K, Entezami A, Wartenberg A, Kullmer U. The attitudes of physicians and oncologists towards unconventional cancer therapies (UCT). *Eur.J Cancer* 2000;36:2090-95.
 177. Ashikaga T, Bosompra K, O'Brien P, Nelson L. Use of complimentary and alternative medicine by breast cancer patients: prevalence, patterns and communication with physicians. *Support.Care Cancer* 2002;10:542-48.
 178. Lee MM, Lin SS, Wrensch MR, Adler SR, Eisenberg D. Alternative therapies used by women with breast cancer in four ethnic populations. *J Natl.Cancer Inst.* 2000;92:42-47.
 179. van der WF, Streuli RA. Use of alternative medicine by patients with cancer in a rural area of Switzerland. *Swiss.Med.Wkly.* 2003;133:233-40.

180. Moschen R, Kemmler G, Schweigkofler H, Holzner B, Dunser M, Richter R et al. Use of alternative/complementary therapy in breast cancer patients--a psychological perspective. *Support.Care Cancer* 2001;9:267-74.
181. Molassiotis A, Fernandez-Ortega P, Pud D, Ozden G, Scott JA, Panteli V et al. Use of complementary and alternative medicine in cancer patients: a European survey. *Ann.Oncol.* 2005;16:655-63.
182. Tagliaferri M, Cohen I, Tripathy D. Complementary and alternative medicine in early-stage breast cancer. *Semin.Oncol.* 2001;28:121-34.
183. Bundesministerium der Justiz. Gesetz über die berufsmäßige Ausübung der Heilkunde ohne Bestallung. <http://www.gesetze-im-internet.de/heilprg/index.html> . 23-10-2001. 15-8-2007. Ref Type: Electronic Citation
184. Gerber B, Scholz C, Reimer T, Briese V, Janni W. Complementary and alternative therapeutic approaches in patients with early breast cancer: a systematic review. *Breast Cancer Res.Treat.* 2006;95:199-209.
185. Harris P, Rees R. The prevalence of complementary and alternative medicine use among the general population: a systematic review of the literature. *Complement Ther.Med.* 2000;8:88-96.
186. Malik IA, Gopalan S. Use of CAM results in delay in seeking medical advice for breast cancer. *Eur.J Epidemiol.* 2003;18:817-22.
187. Chang EY, Glissmeyer M, Tonnes S, Hudson T, Johnson N. Outcomes of breast cancer in patients who use alternative therapies as primary treatment. *Am J Surg.* 2006;192:471-73.
188. Thangapazham RL, Gaddipati JP, Rajeshkumar NV, Sharma A, Singh AK, Ives JA et al. Homeopathic medicines do not alter growth and gene expression in prostate and breast cancer cells in vitro. *Integr.Cancer Ther.* 2006;5:356-61.
189. Risberg T, Lund E, Wist E, Kaasa S, Wilsgaard T. Cancer patients use of nonproven therapy: a 5-year follow-up study. *J Clin.Oncol.* 1998;16:6-12.
190. Lash TL, Fox MP, Silliman RA. Reduced mortality rate associated with annual mammograms after breast cancer therapy. *Breast J.* 2006;12:2-6.
191. Bast RC, Jr., Ravdin P, Hayes DF, Bates S, Fritsche H, Jr., Jessup JM et al. 2000 update of recommendations for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin.Oncol.* 2001;19:1865-78.
192. Sturgeon C. Practice guidelines for tumor marker use in the clinic. *Clin.Chem.* 2002;48:1151-59.
193. Khatcheressian JL, Wolff AC, Smith TJ, Grunfeld E, Muss HB, Vogel VG et al. American Society of Clinical Oncology 2006 update of the breast cancer follow-up and management guidelines in the adjuvant setting. *J Clin.Oncol.* 2006;24:5091-97.
194. Sobin LH, Fleming ID. TNM Classification of Malignant Tumors, fifth edition (1997). Union Internationale Contre le Cancer and the American Joint Committee on Cancer. *Cancer* 1997;80:1803-04.
195. Sobin LH. Frequently asked questions regarding the application of the TNM classification. TNM/Prognostic Factors Project (International Union Against Cancer [UICC]). *Cancer* 1999;85:1405-06.
196. Singletary SE, Greene FL. Revision of breast cancer staging: the 6th edition of the TNM Classification. *Semin.Surg.Oncol.* 2003;21:53-59.

197. Kaplan EL MP. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Statist Assoc* 1958;53:81.
198. Cox D. Regression models and life-tables. *J R Stat Soc* 1972;34:187-220.
199. Horwitz KB, McGuire WL. Predicting response to endocrine therapy in human breast cancer: a hypothesis. *Science* 1975;189:726-27.
200. Knight WA, Livingston RB, Gregory EJ, McGuire WL. Estrogen receptor as an independent prognostic factor for early recurrence in breast cancer. *Cancer Res.* 1977;37:4669-71.
201. Anderson WF, Chu KC, Chatterjee N, Brawley O, Brinton LA. Tumor variants by hormone receptor expression in white patients with node-negative breast cancer from the surveillance, epidemiology, and end results database. *J Clin.Oncol.* 2001;19:18-27.
202. Fisher B, Jeong JH, Bryant J, Anderson S, Dignam J, Fisher ER et al. Treatment of lymph-node-negative, oestrogen-receptor-positive breast cancer: long-term findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project randomised clinical trials. *Lancet* 2004;364:858-68.
203. Pichon MF, Broet P, Magdelenat H, Delarue JC, Spyrtos F, Basuyau JP et al. Prognostic value of steroid receptors after long-term follow-up of 2257 operable breast cancers. *Br.J Cancer* 1996;73:1545-51.
204. Bernoux A, De CP, Laine-Bidron C, Martin EC, Asselain B, Magdelenat H. Estrogen receptor negative and progesterone receptor positive primary breast cancer: pathological characteristics and clinical outcome. Institut Curie Breast Cancer Study Group. *Breast Cancer Res.Treat.* 1998;49:219-25.
205. Raemaekers JM, Beex LV, Koenders AJ, Pieters GF, Smals AG, Benraad TJ et al. Disease-free interval and estrogen receptor activity in tumor tissue of patients with primary breast cancer: analysis after long-term follow-up. *Breast Cancer Res.Treat.* 1985;6:123-30.
206. Banerjee M, George J, Song EY, Roy A, Hryniuk W. Tree-based model for breast cancer prognostication. *J.Clin.Oncol.* 2004;22:2567-75.
207. Ravdin PM, Green S, Dorr TM, McGuire WL, Fabian C, Pugh RP et al. Prognostic significance of progesterone receptor levels in estrogen receptor-positive patients with metastatic breast cancer treated with tamoxifen: results of a prospective Southwest Oncology Group study. *J.Clin.Oncol.* 1992;10:1284-91.
208. Yu KD, Di GH, Wu J, Lu JS, Shen KW, Liu GY et al. Breast cancer patients with estrogen receptor-negative/progesterone receptor-positive tumors: being younger and getting less benefit from adjuvant tamoxifen treatment. *J.Cancer Res.Clin.Oncol.* 2008;134:1347-54.
209. Collett K, Hartveit F, Skjaerven R, Maehle BO. Prognostic role of oestrogen and progesterone receptors in patients with breast cancer: relation to age and lymph node status. *J.Clin.Pathol.* 1996;49:920-25.
210. Gelbfish GA, Davidson AL, Kopel S, Schreiberman B, Gelbfish JS, Degenshein GA et al. Relationship of estrogen and progesterone receptors to prognosis in breast cancer. *Ann.Surg.* 1988;207:75-79.
211. Clark GM, McGuire WL, Hubay CA, Pearson OH, Marshall JS. Progesterone receptors as a prognostic factor in Stage II breast cancer. *N.Engl.J.Med.* 1983;309:1343-47.
212. Pichon MF, Pallud C, Brunet M, Milgrom E. Relationship of presence of progesterone receptors to prognosis in early breast cancer. *Cancer Res.* 1980;40:3357-60.
213. Coradini D, Daidone MG, Boracchi P, Biganzoli E, Oriana S, Bresciani G et al. Time-dependent relevance of steroid receptors in breast cancer. *J Clin.Oncol.* 2000;18:2702-09.

214. Chevallier B, Heintzmann F, Mosseri V, Dauce JP, Bastit P, Graic Y et al. Prognostic value of estrogen and progesterone receptors in operable breast cancer. Results of a univariate and multivariate analysis. *Cancer* 1988;62:2517-24.
215. Rack B, Janni W, Gerber B, Strobl B, Schindlbeck C, Klanner E et al. Patients with recurrent breast cancer: does the primary axillary lymph node status predict more aggressive tumor progression? *Breast Cancer Res.Treat.* 2003;82:83-92.
216. Tumorregister München. Inzidenztabelle Mammakarzinom - München und angrenzende Landkreise 1978 bis 2010. 31-1-2012.
Ref Type: Generic
217. Tumorregister München. Inzidenz - Basis Statistiken C50 - Frauen. 30-6-2011.
Ref Type: Generic
218. Pike MC, Spicer DV, Dahmouch L, Press MF. Estrogens, progestogens, normal breast cell proliferation, and breast cancer risk. *Epidemiol.Rev.* 1993;15:17-35.
219. Kroman N, Melbye M, Mouridsen HT. Prognostic influence of age at diagnosis in premenopausal breast cancer patients. *Scand.J.Surg.* 2002;91:305-08.
220. Colditz GA, Rosner B. Cumulative risk of breast cancer to age 70 years according to risk factor status: data from the Nurses' Health Study. *Am.J.Epidemiol.* 2000;152:950-64.
221. Hsieh CC, Trichopoulos D, Katsouyanni K, Yuasa S. Age at menarche, age at menopause, height and obesity as risk factors for breast cancer: associations and interactions in an international case-control study. *Int.J.Cancer* 1990;46:796-800.
222. Kelsey JL, Gammon MD, John EM. Reproductive factors and breast cancer. *Epidemiol.Rev.* 1993;15:36-47.
223. Fowble BL, Schultz DJ, Overmoyer B, Solin LJ, Fox K, Jardines L et al. The influence of young age on outcome in early stage breast cancer. *Int J Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 1994;30:23-33.
224. Aebi S, Gelber S, Castiglione-Gertsch M, Gelber RD, Collins J, Thurlimann B et al. Is chemotherapy alone adequate for young women with oestrogen-receptor-positive breast cancer? *Lancet* 2000;355:1869-74.
225. Walker RA, Lees E, Webb MB, Dearing SJ. Breast carcinomas occurring in young women (< 35 years) are different. *Br.J Cancer* 1996;74:1796-800.
226. Remvikos Y, Magdelenat H, Dutrillaux B. Genetic evolution of breast cancers. III: Age-dependent variations in the correlations between biological indicators of prognosis. *Breast Cancer Res.Treat.* 1995;34:25-33.
227. Wenger CR, Beardslee S, Owens MA, Pounds G, Oldaker T, Vendely P et al. DNA ploidy, S-phase, and steroid receptors in more than 127,000 breast cancer patients. *Breast Cancer Res.Treat.* 1993;28:9-20.
228. Ferrero-Pous M, Trassard M, Le D, V, Hacene K, Tubiana-Hulin M, Spyrtatos F. Comparison of enzyme immunoassay and immunohistochemical measurements of estrogen and progesterone receptors in breast cancer patients. *Appl.Immunohistochem.Mol.Morphol.* 2001;9:267-75.
229. Bolla M, Chedin M, Souvignat C, Marron J, Arnould C, Chambaz E. Estimation of epidermal growth factor receptor in 177 breast cancers: correlation with prognostic factors. *Breast Cancer Res.Treat.* 1990;16:97-102.
230. Pawlowski V, Revillion F, Hebbar M, Hornez L, Peyrat JP. Prognostic value of the type I growth factor receptors in a large series of human primary breast cancers quantified with a real-time reverse transcription-polymerase chain reaction assay. *Clin.Cancer Res.* 2000;6:4217-25.

231. Mueller CB, Ames F, Anderson GD. Breast cancer in 3,558 women: age as a significant determinant in the rate of dying and causes of death. *Surgery* 1978;83:123-32.
232. Crowe JP, Jr., Gordon NH, Shenk RR, Zollinger RM, Jr., Brumberg DJ, Shuck JM. Age does not predict breast cancer outcome. *Arch.Surg.* 1994;129:483-87.
233. Han W, Kim SW, Park IA, Kang D, Kim SW, Youn YK et al. Young age: an independent risk factor for disease-free survival in women with operable breast cancer. *BMC.Cancer* 2004;4:82.
234. Albert US, Altland H, Duda V, Engel J, Geraedts M, Heywang-Kobrunner S et al. [Summary of the updated stage 3 guideline for early detection of breast cancer in Germany 2008]. *Rofo* 2008;180:455-65.
235. TNM Classification of Malignant Tumours. Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, 2002.
236. Sinn HP, Helmchen B, Wittekind CH. [TNM classification of breast cancer: changes and comments on the 7th edition]. *Pathologie* 2010;31:361-66.

13 DANKSAGUNG

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Wolfgang Janni für die Überlassung des interessanten Dissertationsthemas und für seine Unterstützung während des gesamten Entstehungsprozesses dieser Arbeit. Herr Prof. Janni hat mir als Famulus und PJ-Student jenseits der Zusammenarbeit an der Dissertation prägende positive Impulse für meine eigene klinische Tätigkeit mit KrebspatientInnen vermittelt und mir aufgezeigt, wie professionelle Hilfe und empathischer Umgang im klinischen Alltag umgesetzt werden können. Dafür meinen aufrichtigen Dank!

Frau Dr.med. Julia Jückstock hat mich als Betreuerin durch alle Höhen und Tiefen der Entstehung dieser Arbeit begleitet und war mir zu jedem Zeitpunkt eine unersetzliche Hilfe. Vielen herzlichen Dank, liebe Julia, für Deine Ausdauer und Geduld, Deine wertvollen Anmerkungen, Dein Engagement und dass ich immer auf Deinen Zuspruch zählen konnte, wenn es drauf ankam!

Vielen Dank an Herrn PD Dr.med. Christoph Scholz, den ich über seine Tätigkeit als Korrektor der Endfassung dieser Arbeit als in der Ausbildung und Lehre überaus engagierten Kollegen kennengelernt habe und der mir während meiner Zeit in der Frauenklinik Maistraße im Fach Geburtshilfe viel mitgegeben hat.

Die statistischen Auswertungen dieser Arbeit sind in konstruktiver Zusammenarbeit mit vier Personen entstanden. Mein besonderer Dank gilt dabei Herrn Thomas Zwingers, Estimate GmbH in Augsburg, für seine Hilfe bei der Konzeption und sein Engagement bei der Erstellung der statistischen Auswertungen und der Graphiken.

Darüber hinaus möchte ich Frau Prof. Jutta Engel und Herrn Max Wiedemann vom Tumorregister München (TRM) für die Hilfe bei der Konzeption der Arbeit, den wertvollen Ratschlägen während der Durchführung und nicht zuletzt für die Bereitstellung der aktuellen Follow-Up Daten aus dem TRM danken.

Frau Anja Burghard von der Firma SPSS / IBM war mir "auf dem kurzen Dienstweg" bei Fragen im Umgang mit der Statistiksoftware in den frühen Phasen der Auswertungen eine unentbehrliche Hilfe. Herzlichen Dank dafür!

Diese Arbeit wäre nicht zu wesentlichen Teilen bereits im Laufe meines Studiums entstanden, wenn ich nicht auf die Unterstützung meiner Familie hätte zählen können. Ich danke meinen Eltern Gerda Barsi und Lothar Kunkel, meiner Großmutter Ilse Kohlmann sowie Frau Anni Jaich für ihre liebevolle und geduldige Unterstützung. Darüber hinaus meiner Schwester Marion Fischer, ihrem Mann Ingo sowie Collin, Tom und Enna für den familiären Rück- und Zusammenhalt.

Maastricht, 02.12.2012